

AMINOSÄUREBILANZEN
DES MENSCHLICHEN GEHIRNS
NACH 15-, 60- UND 120-STÜNDIGEM FASTEN

Peter Janetschek

1977

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 268177

III. Medizinische Klinik des Krankenhauses Schwabing
(Chefarzt : Professor Dr. med. H. Mehnert) und
Forscherguppe Diabetes
(Leiter : Professor Dr. med. H. Mehnert)
München

Aminosäurebilanzen des
menschlichen Gehirns
nach 15-, 60- und 120-
stündigem Fasten



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Janetschek

München 1977



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Referent : Privatdozent Dr. med. G. Dietze
Koreferent : Professor Dr. med. H. Mehnert
Dekan : Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 8. 11. 1977

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. METHODIK	
1. Untersuchungsgut	4
2. Katheterisation bzw. Funktion der Gefäße	
a. Jugularvenenkatheterisation	7
b. Funktion der Arteria femoralis dextra	8
3. Blutgewinnung und zeitlicher Ablauf der Untersuchung	9
4. Analyse der Aminosäuren	
a. Instrumentation	9
b. Funktionsprinzip des Aminosäure- analysators	9
c. Arbeitsbedingungen	14
d. Experimentelle Durchführung der Methode	16
e. Auswertung der Chromatogramme	17

III. ERGEBNISSE

1. Arterielle Konzentrationen der Aminosäuren nach 15-, 60- und 120-stündiger Nüchternperiode 22
2. Arterio-jugularvenöse Differenzen der Aminosäuren nach 15-, 60- und 120-stündiger Fastenperiode; Produktionen bzw. Utilisationen von Aminosäuren durch das Gehirn 30

IV. DISKUSSION

1. Arterielle Aminosäureplasmaspiegel nach 15-, 60- und 120-stündigem Fasten 33
2. Der Kohlenhydrat- und Aminosäurestoffwechsel des Gehirns 40
3. Aminosäurebilanzen des Gehirns unter Normalbedingungen und im Fasten 43

V. ZUSAMMENFASSUNG 55

VI. LITERATURVERZEICHNIS 58

ANHANG : Tabellen der Einzelabnahmen

Aminosäurebilanzen des
menschlichen Gehirns
nach 15-, 60- und 120-
stündigem Fasten

I. EINLEITUNG

=====

Das Gehirn gehört zu den stoffwechselaktivsten Organen des Organismus. In vitro Untersuchungen haben gezeigt, daß Hirnschnitte nicht nur Glucose, sondern auch Aminosäuren für ihren oxydativen Stoffwechsel zu nutzen in der Lage sind. Damit hat das Hirngewebe eine Fermentausrüstung, die außer einem Kohlenhydratstoffwechsel auch einen Aminosäurestoffwechsel möglich macht (35, 43).

Unter normalen Bedingungen wird cerebrales Protein aus Aminosäuren synthetisiert, die entweder aus dem Proteinkatabolismus angefallen sind oder aus Glucose gebildet wurden. Gottstein und andere (23) haben in Ergänzung zu bereits länger bekannten Befunden von Gibbs und anderen (22, 29, 38) gezeigt, daß bei der Untersuchung des Gehirnstoffwechsels gesunder Menschen eine ausgeglichene Stoffwechselbilanz zwischen Sauerstoff, Glucose und Lactat besteht : Rund 7 % der vom Gehirn aufgenommenen Glucosemenge werden dabei durch Glycolyse zu Lactat abgebaut, während die übrigen 93 % in den Krebs-Cyclus zur weiteren Oxydation eingeschleust werden (23, 26). Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß unter physiologischen Bedingungen das mensch-

liche Gehirn seine Energie fast ausschließlich aus der Oxydation von Glucose gewinnt.

Bei längerem Hunger erfolgt im Interesse der Konstanthaltung der relativ beschränkten Körper- und Hirnproteinspeicher eine Anpassung des Gehirns an eine Ketonkörperutilisation (50) : Die beim Fasten infolge gesteigerter Lipolyse quantitativ erhöhten Ketonkörper werden vom Gehirn entsprechend ihres arteriellen Angebotes aufgenommen und zu 90 % oxydiert (54). Damit können beim Fasten Ketonkörper Glucose in der Endoxydation ersetzen; die Aminosäuren bleiben dem Proteinspeicher des Gehirns erhalten.

Da ein Austausch freier Aminosäuren zwischen Blut und Gehirn als sicher gilt (31 - 34), ist es nicht auszuschließen, daß ungeachtet der ausgeglichenen Stoffwechselbilanz zwischen Sauerstoff, Glucose und Lactat auch noch andere Substrate ins Gehirn gelangen können und dort anderweitig metabolisiert werden. Dabei ist vor allem an Aminosäuren zu denken, deren Passage durch die Blut-Hirn-Schranke allerdings an einen Carrier-Transport-Mechanismus gebunden ist, wie in vivo-Studien durch die Injektion radioaktiv markierter Aminosäuren in die Arteria carotis bewiesen haben (45, 46).

In vivo Untersuchungen, die nicht den Transport, sondern Aminosäure-Bilanzen, d.h. den Umfang des Aminosäureaustausches zwischen Blut und Gehirn beim gesunden Menschen

unter Normalbedingungen gemessen haben, liegen jedoch nur von zwei Arbeitsgruppen vor (17, 26). Die Befunde dieser Untersuchungen divergieren sehr stark : Die Arbeitsgruppe um Felig gibt im postabsorptiven Zustand eine Utilisation, d.h. eine signifikante Aufnahme, fast aller Aminosäuren durch das Gehirn an und stellt somit die grundsätzliche Möglichkeit der Energiebedarfsdeckung aus dem Blutamino-säurepool zur Diskussion, während sich nach den Untersuchungen von Hoyer für keine Aminosäure eine signifikante Utilisation bzw. Produktion durch das Gehirn nachweisen ließ.

Unser Ziel war es nun, eine qualitative und quantitative Aussage über den Aminosäureaustausch zwischen Blut und Gehirn sowohl unter Normalbedingungen als auch nach kurzem und längerem Fasten zu treffen. Damit sollte die Wertigkeit der vorhandenen Untersuchungen überprüft werden; andererseits sollte ermittelt werden, ob sich die Aminosäurebilanz des Gehirns nach längerem Fasten, d.h. bei verändertem Aminosäureangebot, bei kataboler Stoffwechselsituation und der durch Hunger induzierten Ketonkörperoxydation ändern würde.

II. METHODIK

=====

1. Untersuchungsgut

Es stellten sich insgesamt 20 freiwillige normalgewichtige und stoffwechselgesunde Medizinstudenten als Testpersonen zur Verfügung. Alle wurden über Sinn und zweck der Untersuchung aufgeklärt, ebenso über die möglichen Risiken. Personen, aus deren Anamnese sich eine Hepatitis, eine systemische bzw. psychische Erkrankung oder eine Allergie ergab, die regelmäßig Rausch-, Genußmittel oder Medikamente wie Ovulationshemmer einnahmen, wurden als Probanden ausgeschlossen.

Einige Tage vor dem Versuch erfolgte eine eingehende internistische Untersuchung. Dabei wurden die Serumkonzentrationen (in Klammern die Normalwerte) der Transaminasen SGPT (4 - 20 E/l), SGOT (4 - 20 E/l), des Cholesterins (120 - 240 mg%), der Triglyceride (10 - 200 mg%), der alkalischen Phosphatase (- 200 E/l), des Harnstoffes (6 - 20 mg%) sowie der kleine Gerinnungsstatus, die Elektrophorese und der Nüchternblutzucker (siehe Tab. 1) entsprechend einer allgemein anerkannten Methodik ermittelt (5).

T a b e l l e 1 Klinische Daten der stoffwechselgesunden Probanden

Nr.	Name	Alter	Größe	Gew.	HKT	SGOT	SGPT	AP	Alb.	γ -Glob.	Chol.	TG	BZ
1	E.G.	25	163	55	0.45	10	4	143	4.9	1.09	155	117	91
2	H.E.	24	180	76	0.44	8	5	120	4.8	1.05	185	98	98
3	S.S.	23	166	64	0.41	9	10	100	4.3	1.43	230	77	86
4	W.H.	23	184	69	0.47	13	8	168	5.2	1.20	195	129	100
5	G.R.	23	185	81	0.43	13	8	89	5.0	1.24	185	142	90
6	H.R.	25	185	73	0.40	11	12	113	4.6	1.20	215	102	111
7	B.T.	26	182	77	0.42	7	4	55	4.6	1.03	160	189	92
8	H.D.	23	186	81	0.43	8	6	70	5.1	1.21	185	90	90
9	H.F.	22	178	72	0.41	6	5	65	5.8	1.06	220	104	91
10	B.H.	33	175	70	0.41	6	5	70	5.1	1.21	185	90	90
11	B.P.	30	182	75	0.44	11	7	126	4.1	1.08	205	139	102
12	H.K.	26	179	82	0.41	11	8	108	4.9	1.04	240	136	84
13	H.G.	27	175	65	0.47	6	6	73	4.8	1.27	180	140	88
14	S.P.	31	167	63	0.41	11	9	181	4.8	1.16	215	71	92
15	B.O.	28	173	70	0.45	10	5	136	4.7	1.29	148	80	76
16	C.N.	32	178	73	0.48	11	9	122	4.7	1.15	225	78	88
17	B.D.	33	187	80	0.40	6	10	118	4.6	1.15	165	195	109

T a b e l l e 1

Fortsetzung

Nr.	Name	Alter	Größe	Gew.	HKT	SGOT	SGPT	AP	Alb.	γ -Glob.	Chol.	TG	BZ
18	S.J.	29	168	59	0.42	6	5	156	4.9	1.18	170	87	97
19	G.R.	23	174	76	0.45	10	6	182	4.6	1.04	220	78	84
20	W.A.	23	181	74	0.48	8	6	124	4.2	1.00	215	110	96
$\bar{x}$		26.4	177.4	71.7	0.43	9.05	6.90	116.0	4.8	1.15	195	112.6	92.7
SEM		0.82	1.59	1.67	0.00	0.53	0.50	8.53	0.08	0.02	6.04	7.99	1.88

Alter (Jahre), Größe (cm), Gewicht (kg), Hämatokrit (HKT, %), Serumglutamat-Oxalazetat-Transaminase (SGOT, U/l), Serumglutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT, U/l), alkalische Phosphatase (AP, U/l), Albumin (Alb., g/100 ml), γ -Globulin (γ -Glob., g/100 ml), Cholesterin (Chol., mg%), Triglyzeride (TG, mg%) und Nüchternblutzucker (BZ, mp%) aller stoffwechselgesunden Probanden, die an den Versuchen teilgenommen haben.

Drei verschiedene Probandenkollektive wurden 15 Stunden (n = 8), 60 Stunden (n = 5) und 120 Stunden (n = 7) nach der letzten Mahlzeit untersucht. Als letzte Nahrungszufuhr erhielten alle 7 Kcal pro Kilogramm Körpergewicht einer Formuladiät, die sich aus 60 % Kohlenhydraten, 20 % Fett und 20 % Eiweiß zusammensetzte (Biosorbin, MCT, Pfrimmer). Bis zum Versuchsbeginn mußte eine absolute Nulldiät ebenso wie ein striktes Rauchverbot eingehalten werden. An Flüssigkeit waren pro 24 Stunden mindestens zwei Liter Mineralwasser vorgeschrieben. Das Einhalten der Nahrungskarenz wurde durch Messung der Ketonkörper im Urin kontrolliert.

2. Katheterisation bzw. Punktion der Gefäße

Die Untersuchungen fanden unter sterilen Bedingungen in einem Operationsraum statt.

a. Jugularvenenkatheterisation

Der ganze linke Arm wurde mit Merfen^R gründlich desinfiziert. Nach Lokalanaesthesie mit 1 %-igem Xylocain erfolgte dann durch Stichinzision die Freilegung einer kleinen Unterarmvene. Daraufhin konnte unter Röntgenkontrolle über die

Vena subclavia sinistra ein Goodale-Lubin-Katheter (525 c, Größe 7, US - Katheter and Instrument Corporation / Glenforce, NY., USA) in die Vena jugularis sinistra bis zum Bulbus jugularis vorgeschoben werden. Hier blieb der Katheter 30 Minuten liegen und wurde währenddessen mit heparinisierte physiologische Kochsalzlösung offengehalten. Dabei erhielt der Proband insgesamt nicht mehr als 400 E Heparin und 50 ml physiologische Kochsalzlösung.

b. Punktion der Arteria femoralis dextra

Auch die Punktion der Arteria femoralis dextra erfolgte unter sterilen Bedingungen. Nach Lokalanästhesie wurde eine Seldinger-Nadel (Größe PE 160, KIFA, Schweden) etwa zwei Querfinger unterhalb des Leistenbandes in die Arterie eingeführt und ebenfalls mit Hilfe heparinisierte physiologische Kochsalzlösung durchgängig gehalten. Die Einschaltung eines Dreiwehahnes in das Schlauchsystem gewährleistete die sterile Blutentnahme.

3. Blutgewinnung und zeitlicher Ablauf der Untersuchung

Der Blutverlust betrug pro Proband nicht mehr als 100 ml. Zwischen dem Legen des Katheters bzw. der Punktion der Arterie und der Blutabnahme lag eine Ruhezeit von etwa 10 Minuten. Danach wurde gleichzeitig aus beiden Gefäßen dreimal in einem Zeitabstand von 10 Minuten Blut entnommen und sofort zentrifugiert. Das Plasma wurde bei -30°C bis zur Probenaufbereitung aufbewahrt.

4. Analyse der Aminosäuren

a. Instrumentation

Die quantitativen chromatographischen Trennungen der Aminosäuren wurden mit dem Beckman Multichrom B Analysator durchgeführt und die Chromatogramme mit einem Philips 2-Kanal-Punktschreiber registriert.

b. Funktionsprinzip des Aminosäureanalysators

Der verwendete Multichrom B Flüssigkeitssäulenchromatograph dient zur automatischen Identifizierung und exakten

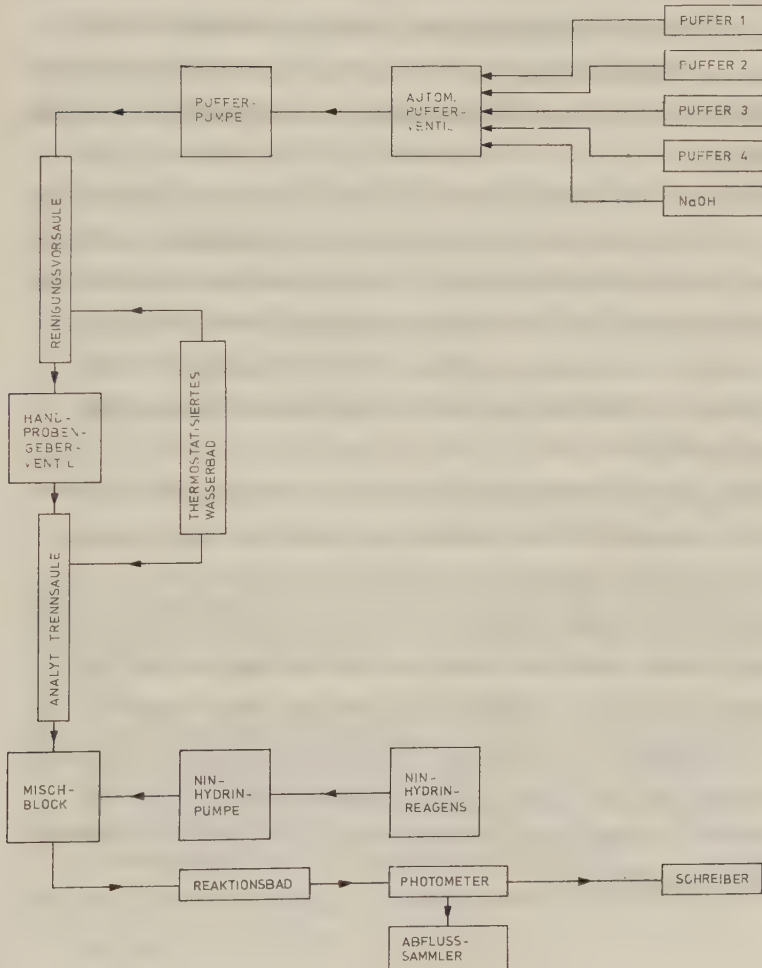
quantitativen Bestimmung von Aminosäuren in Protein- und Peptidhydrolysaten sowie in physiologischen Flüssigkeiten. Die Auftrennung der Aminosäuren erfolgt mit Hilfe der Ionenaustauschchromatographie nach der Einsäulen-Na-Citrat-Methode.

Zuerst werden die Proben in einem sauren Probenpuffer (pH-Wert 2,2) gelöst, danach in die kalibrierte Teflonspirale eines Probengeberventils injiziert und dann auf die mit einem Kationaustauschharz gefüllte, sogenannte analytische Trennsäule gebracht (vgl. Abb. 1 : Durchflußschema des Aminosäurenanalysators).

Die ansonsten im amphoteren Zustand vorliegenden Aminosäuren besitzen alle im stark sauren pH-Bereich eine positive Ladung und werden an das negativ geladene, in eine Glas-säule gefüllte Harz adsorbiert. Diese harzgefüllte Säule wird durch ein umgebendes thermostatisiertes Wasserbad auf konstanten, je nach Analysenfortgang verschiedenen Temperaturstufen gehalten (31°C und 55°C).

Zur Eluation der Aminosäuren dienen vier verschiedene Na-Citrat-Puffer im pH-Bereich von pH 3,17 bis pH 4,56, die durch eine Dosierpumpe gefördert und in einer der Trennsäule vorgeschalteten, ebenfalls thermostatisierten Säule gereinigt werden. Diese vier Na-Citrat-Puffer, die automatisch nach einem genau festgelegten Zeitplan nacheinander, d.h. entsprechend ihres steigenden pH-Wertes, die

Abb. 1 Schematische Darstellung des Strömungsverlaufs des verwendeten Nutichrom B Aminosäureanalysators



analytische Säule durchströmen, setzen die Aminosäuren entsprechend ihrer Ladung und damit ihres Bindungsvermögens an das Harz aus diesem frei und eluieren so zuerst die sauren (z.B. Taurin, Asparaginsäure), dann die neutralen (z.B. Leucin, Thyrosin) und schließlich die basischen Aminosäuren (z.B. Histidin, Arginin) selektiv in ganz bestimmter Reihenfolge.

Das Eluat wird nach Austritt aus der Trennsäule kontinuierlich mit einem gleichfalls durch eine Dosierpumpe geförderten Ninhydrinreagens gemischt. Diese Mischung wird in einem spiralförmig gewickelten Teflon-Kapillarschlauch durch ein siedendes Wasserbad geleitet, wobei die Aminosäuren mit Ninhydrin unter Bildung eines blauvioletten Farbstoffes reagieren.

Nach Austritt aus dem Reaktionsbad strömt das Gemisch durch die Glasküvette eines Durchflußphotometers, worin die Extinktion der angefärbten Eluatpartien kontinuierlich bei zwei Wellenlängen gemessen wird. Die der Farbintensität entsprechenden Meßwerte werden von den Photozellen des Photometers auf einen 2-Kanal Punktschreiber übertragen und von diesem registriert. Aus der Reihenfolge sowie der Höhe und Breite der von diesem Schreiber aufgezeichneten Kurven (Peaks) ergeben sich Art und Menge der in der Probe enthaltenen Aminosäuren.

Für die exakte und reproduzierbare Trennung aller in physiologischen Flüssigkeiten vorhandenen Aminosäuren sind nun folgende Arbeitsparameter von entscheidender Bedeutung:

- 1) die Korngröße sowie die Vernetzung des Trennharzes,
- 2) die Reinheit des Trenn- und des Reinigungsharzes,
- 3) die auch in der dritten Dezimalstelle genaue Einhaltung des pH-Wertes und der Ionenstärke der Na-Citrat Puffer,
- 4) die genaue Einstellung der Durchflußmenge der das System pro Zeiteinheit durchströmenden Puffer,
- 5) die für eine gute Trennung der Aminosäuren notwendige Konstanzhaltung der Harztemperatur mittels eines thermostatisierten Wasserbades, sowie
- 6) die zeitgerechte, d.h. nicht zu frühe Umschaltung auf eine höhere, eine bessere Trennleistung ergebende Harztemperatur, um die saubere Eluation thermolabiler Aminosäuren (wie z.B. Prolin) nicht zu gefährden.

Zur Verbesserung der Trennleistung sowie zur Verkürzung der Analysenzeit wurden folgende Modifikationen am Gerät vorgenommen:

- 1) die Verwendung eines enger vernetzten Austauschharzes,
- 2) die Verringerung der Harzfüllhöhe in der Trennsäule,
- 3) die Verkleinerung des Innendurchmessers der Teflonverbindungscoils auf 0.55 mm und schließlich
- 4) die Verkleinerung des Innendurchmessers der Reaktionsspirale auf 0.50 mm.

Durch die Verwendung einer Vorsäule mit dem Reinigungsharz M 100, über die alle Na-Citrat-Puffer sowie die Regenerationslauge vor Erreichen der analytischen Trennsäule geführt wurden, blieben störende Substanzen, wie z.B. Ammoniak gebunden und wurden erst nach der letzten im Chromatogramm erscheinenden Aminosäure eluiert. Damit wurde ein sonst üblicherweise auftretendes, störendes Ammoniakplateau vermieden.

Um bei der hohen Temperatur des Reaktionsbades das Auftreten von Luftblasen im Eluat-Ninhydringemisch und damit auch in der Küvette des Photometers zu verhindern, wurde der Rückdruck im System nach dem Photometer durch Zwischenschalten eines 10 m langen Tefloncoils erhöht.

c. Arbeitsbedingungen

	Trennsäule	Vorsäule	pH	Na-Citrat
Säule	: Ø 0,9 cm	Ø 0,9 cm	Puffer 1: 3,27 - 0,20 n	
Coil	: 0,5 mm/30 m		Puffer 2: 3,69 - 0,20 n	
Harztyp	: M 702	M 100	Puffer 3: 4,23 - 0,20 n	
Füllhöhe:	52 cm	55 cm	Puffer 4: 4,56 - 1,05 n	
Temp. 1	: 31° C		Regenerierreagens: 0,2 n NaOH	
Temp. 2	: 55° C		Pufferdurchfluß : 50 ccm/h	
Temp. Gradient:	10		Ninhydrindurchfl.: 25 ccm/h	
Küvette	: 10 mm		Säulendruck : $\leq 40 \text{ kg/cm}^2$	
Extinktion	: 0, 5		Schreiberbereich : 0 - 100 mV	

Besondere Aufmerksamkeit wurde der Konstanzhaltung aller Arbeitsparameter geschenkt.

Die Temperatur, die Durchflußraten und die Harzfüllhöhe in der Trennsäule wurden für alle Läufe absolut konstant gehalten.

Zur Verwendung gelangten ausschließlich frische, mit aqua bidest. angesetzte Puffer sowie frisch angesetztes Ninydrinreagens, das nie länger als 7 Tage verwendet wurde. Um das Wachsen von Mikroorganismen in den Puffern zu verhindern, wurden diese mit 1 g Phenol/l versetzt.

Mit einem Präzisions-pH-Meter wurde die pH-Einstellung der Puffer anhand selbst erstellter Referenzpuffer vorgenommen. Das Programm für den automatisch erfolgenden Puffer- und Temperaturwechsel wurde entsprechend der Eluationszeit einer Referenzamino-säure (hier Asparaginsäure) bei der Voranalyse einer Originalprobe für den zur Verwendung kommenden Puffersatz neu errechnet, um eine optimale Trennung der Aminosäuren selbst bei eventuell auftretenden pH-Verschiebungen des verwendeten Puffers zu erhalten. Dabei wurden die Pufferlaufzeiten eines einwandfreien Testgemisch-Chromatogramms in Einheiten der Asparaginsäure-Retention ausgedrückt und proportional eventuell verkürzter oder verlängerter Asparaginsäure-Retentionszeiten umgerechnet. So mußte das Programm nur einmal im Verlauf einer Testlaufserie geringfügig geändert werden; für die gesamte

Probenaufbereitung blieb es konstant bei einwandfreier Trennung aller Aminosäuren.

d. Experimentelle Durchführung der Methode

Die zu untersuchende Probe (tiefgekühltes Plasma) wurde bei Raumtemperatur verschlossen aufgetaut, zur Eiweißfällung mit demselben Volumen Trichloressigsäure (TCE 5 %) versetzt und 10 Minuten bei 5000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde dreimal mit demselben Volumen Äther je eine Minute ausgeschüttelt (durch einen Vorversuch war ermittelt worden, daß ein dreimaliges Ausschütteln für die Entfernung der restlichen TCE ausreichend war). Die so gereinigte Probe wurde bei + 4° C im Kühlschrank aufbewahrt.

Zur Aminosäurenanalyse wurden dann jeweils 0,5 ml der Probe abpipettiert, mit 0,5 ml Probenverdünnungspuffer (hier "stand in buffer" der Fa. Beckmann, der je 120 nMol/ml Norleucin und α -Aminoguanidinopropionsäure als internen Standard enthielt) versetzt und mit 2 μ l HCl 30 % auf einen sauren pH-Wert ($\leq 2,2$) eingestellt. Von diesem Gemisch wurden dann jeweils 0,5 ml nach der Injektionsmethode in die Schlaufen des automatischen Probengebers des Aminosäureanalysators eingeführt. Dabei wurden die Probenvolumina bis zur Aufgabe in den Reaktionskreislauf konstant bei

+ 4° C gehalten, um einem Aminosäureschwund vorzubeugen. Alle 46 Proben wurden so unter denselben Bedingungen und mit gleicher Harzfüllung bei jeweils 7-stündiger Analysendauer innerhalb von 17 Tagen im Dauerbetrieb analysiert.

e. Auswertung der Chromatogramme

Das auf Seite 20 abgebildete Chromatogramm zeigt die Trennung der einzelnen Aminosäuren in einer physiologischen Probe (Plasma) nach der Einsäulen-Na-Citrat-Methode (verwendete Abkürzungen für die einzelnen Aminosäuren siehe Seite 21).

Qualitative Auswertung :

Die Identifikation der einzelnen Aminosäuren erfolgte anhand eines Referenzchromatogramms, das unter denselben Arbeitsbedingungen mit einem physiologischen Testgemisch erstellt worden war.

Quantitative Auswertung :

Die Chromatogramme wurden manuell nach der Methode Höhe x Halbwertsbreite ausgewertet, wobei die Ausmessung der Peaks mit einer Schublehre (Fehler 0,05 mm) erfolgte. Da bei dieser Methode der Flächenbestimmung der größte Fehler bei der Bestimmung der Halbwertsbreite gemacht wird, - der absolute Betrag der Halbwertsbreite ist meist bedeutend kleiner als

die Peakhöhe -, wurde diese Halbwertsbreitenmessung besonders sorgfältig durchgeführt.

Aus acht Testgemisch-Vorläufen mit bekannter Aminosäure- und interner Standardkonzentration (verwendet wurde der unterschiedlich eingewogene Testgemischansatz der Fa. Pierce) wurden die Responsfaktoren für die einzelnen Aminosäuren ermittelt, welche die Relation der Aminosäuren zum internen Standard angeben. Dabei wurden die Testgemische nach der gleichen Methode wie die Proben dosiert, um Dosierungsfehler weitgehend zu eliminieren.

Durch die Verwendung des internen Standards auch bei jeder Probe wurden etwaige Pipettierungenauigkeiten und andere eventuell interferierende Faktoren korrigiert.

Der quantitativen Auswertung wurden folgende Beziehungen zugrunde gelegt :

Für die Errechnung des Responsfaktors jeder Aminosäure :

$$\text{Responsfaktor } f_{AS} = \frac{M_{AS} \times F_{ST}}{F_{AS} \times M_{ST}}$$

M_{AS} = Menge Aminosäure im Testgemisch

F_{AS} = Fläche Aminosäure im Testlauf

M_{ST} = Menge interner Standard im Testgemisch

F_{ST} = Fläche interner Standard im Testlauf

Für die Errechnung der gesuchten Menge Aminosäure in der Probe :

$$M'_{AS} = \frac{M'_{ST}}{F'_{ST}} \times F'_{AS} \times f_{AS} \times f_{VD}$$

M'_{AS} = gesuchte Menge Aminosäure in der Probe in nMol/ml

F'_{AS} = Fläche Aminosäure im Probenlauf

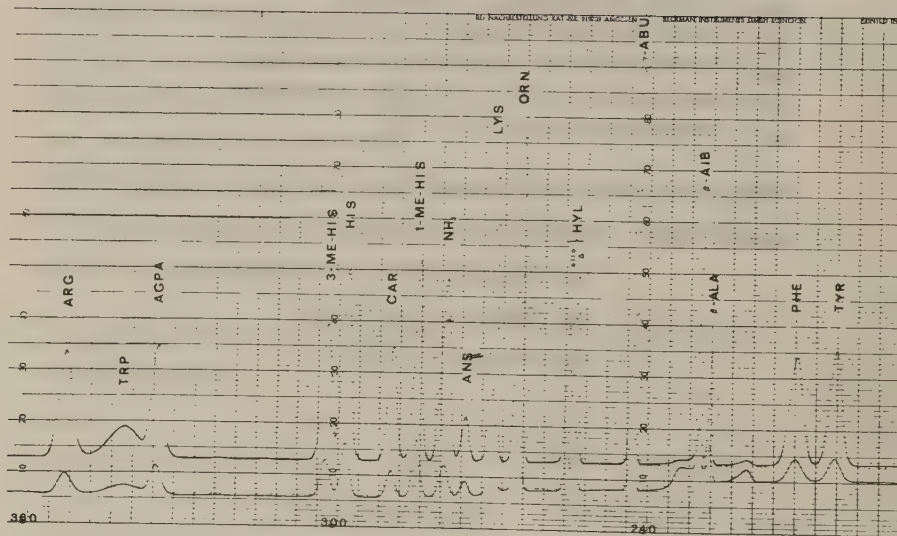
M'_{ST} = Menge interner Standard im Probenlauf

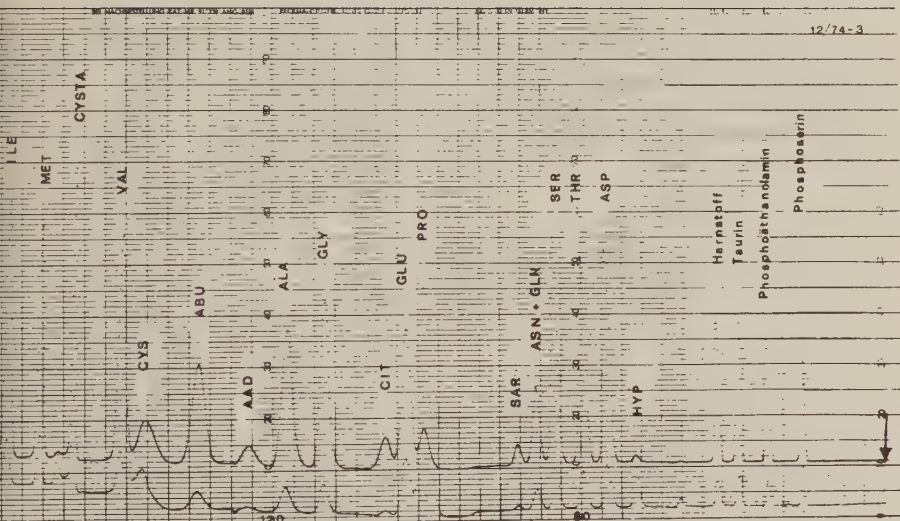
F'_{ST} = Fläche interner Standard im Probenlauf

f_{AS} = Responsfaktor der jeweiligen Aminosäure

f_{VD} = Verdünnungsfaktor (hier 8)

Somit setzte sich die gesuchte Aminosäuremenge in der Probe zusammen aus : der Aminosäurenfläche der Probe,
dem Responsfaktor der Aminosäure,
dem Korrekturfaktor und
dem Verdünnungsfaktor.





Im Testlauf enthaltene Testamino-säuren sowie deren Abkürzungen
In den physiologischen Proben tatsächlich enthaltene Aminosäuren sind unterstrichen

HYP	<u>Hydroxyprolin</u>	LEU	<u>Leucin</u>
ASP	<u>Asparaginsäure</u>	NLE	Norleucin
THR	<u>Threonin</u>	TYR	<u>Tyrosin</u>
SER	<u>Serin</u>	PHE	<u>Phenylalanin</u>
ASN + GLN	<u>Asparagin und Glutamin</u>	β -ALA	β -Alanin
SAR	Sarkosin	β -AIB	β -Aminoisobuttersäure
PRO	<u>Prolin</u>	γ -ABU	γ -Aminobuttersäure
GLU	<u>Glutaminsäure</u>	HYL	δ -Hydroxylysin
CIT	<u>Citrullin</u>	ORN	<u>Ornithin</u>
GLY	<u>Glycin</u>	LYS	<u>Lysin</u>
ALA	<u>α-Alanin</u>	ANS	<u>Anserin</u>
AAD	<u>α-Aminoadipinsäure</u>	1-ME-HIS	1-Methylhistidin
ABU	<u>α-Aminobuttersäure</u>	CAR	Carnosin
CYS	Cystein	HIS	<u>Histidin</u>
VAL	<u>Valin</u>	3-ME-HIS	3-Methylhistidin
CYSTA	Cystathionin	AGPA	α -Aminoguanidinopropionsäure
MET	Methionin	TRP	<u>Tryptophan</u>
ILE	<u>Isoleucin</u>	ARG	<u>Arginin</u>

III. ERGEBNISSE

=====

1. Arterielle Konzentrationen der Aminosäuren nach 15-, 60- und 120-stündiger Nüchternperiode

In der Tabelle 2 sind die arteriellen Plasmaspiegel aller von uns gemessenen Aminosäuren nach 15-, 60- und 120-stündiger Fastenperiode bei jeweils 8, 5 und 7 stoffwechselgesunden Probanden aufgeführt.

Nach 60-stündiger Fastenperiode fanden sich gegenüber den postabsorptiven Ausgangswerten bei Glutaminsäure, Tyrosin, Phenylalanin, Histidin, Anserin und Ammoniak unveränderte Plasmaspiegel. Bei Glycin, Threonin, Alanin, Ornithin, Lysin, Tryptophan, Taurin, Asparagin und Glutamin, Citrullin und Serin zeigte sich ein Abfall des Plasmaspiegels, der sich bei allen mit Ausnahme der letzten vier Aminosäuren statistisch sichern ließ. Die verzweigtkettigen Aminosäuren (Valin, Isoleucin, Leucin) sowie α -Aminobuttersäure wiesen in dieser Fastenperiode einen signifikanten Anstieg ihres Plasmaspiegels auf.

Gegenüber den von uns nach 60-stündigem Fasten gemessenen Aminosäurespiegeln wiesen alle Aminosäuren nach 120-

T a b e l l e 2 Arterielle Konzentrationen aller gemessenen Aminosäuren 15, 60 und 120 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Amino- säure	15 Std. Fasten	60 Std. Fasten	120 Std. Fasten
Taurin	77.69 ± 7.99	58.66 ± 4.55	55.30 ± 8.39 ^j
Harnstoff	3797.25 ± 258.55	5085.00 ± 242.47 ^a	4570.70 ± 237.57 ^b
ASP	25.99 ± 3.18	34.55 ± 4.65	37.22 ± 2.96 ^c
Threonin	103.90 ± 3.19	66.54 ± 2.50 ^a	83.89 ± 4.88 ^{bc}
Serin	136.30 ± 6.92	119.77 ± 6.80	128.50 ± 7.20
ASN + GLN	700.85 ± 51.57	621.15 ± 73.47	590.74 ± 42.52 ^b
Prolin	195.93 ± 21.54	226.41 ± 18.92	254.89 ± 22.56 ^{bc}
GLU	176.42 ± 13.23	206.70 ± 44.38	175.26 ± 16.68
Citrullin	28.64 ± 1.75	24.72 ± 1.57	20.45 ± 1.93 ^b
Glycin	210.36 ± 8.88	162.44 ± 10.60 ^a	200.70 ± 11.76 ^c
Alanin	221.37 ± 8.14	171.46 ± 12.16 ^a	199.77 ± 16.32
ABU	21.69 ± 1.14	57.26 ± 2.82 ^a	61.10 ± 4.32 ^b
Valin	191.27 ± 8.71	369.11 ± 17.92 ^a	359.38 ± 16.42 ^b
Isoleucin	58.59 ± 2.50	125.42 ± 6.46 ^a	130.51 ± 8.33 ^b
Leucin	111.00 ± 5.72	253.47 ± 14.46 ^a	260.95 ± 19.95 ^b
Tyrosin	45.63 ± 3.76	40.68 ± 3.20	47.18 ± 2.58
Phenylala.	50.82 ± 4.00	59.59 ± 4.11	64.64 ± 2.73 ^b
Ornithin	70.07 ± 4.98	44.30 ± 3.84 ^a	45.89 ± 3.04 ^b
Ammoniak	174.16 ± 13.41	198.10 ± 20.61	206.46 ± 20.51
Lysin	143.53 ± 5.36	119.65 ± 3.12 ^a	137.72 ± 10.95
Histidin	71.24 ± 4.72	77.56 ± 3.78	77.38 ± 4.02
Anserin	94.52 ± 16.64	99.03 ± 13.56	88.78 ± 16.62
Tryptophan	62.54 ± 3.00	49.76 ± 2.19 ^a	45.74 ± 1.28 ^b
Arginin	133.40 ± 13.43	150.45 ± 8.65	162.13 ± 10.18

a = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 60 Std.
(nicht verbundener t-Test; p < 0.05)

b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std.
(nicht verbundener t-Test; p < 0.05)

c = Signifikanter Unterschied 60 Std. : 120 Std.
(nicht verbundener t-Test; p < 0.05)

Es werden die Mittel + SEM von 5 - 8 Probanden in µMol/l Plasma angegeben. Details siehe Anhangstabellen für die einzelnen Aminosäuren.

stündiger Nüchternperiode keine weiteren Veränderungen auf - nur für Threonin, Glycin und Prolin wurde ein deutlicher Plasmaspiegelanstieg verzeichnet -, während bei den meisten Aminosäuren gegenüber den postabsorptiven Ausgangswerten deutliche Spiegeländerungen auftraten. So zeigten während der gesamten Fastenperiode nur Glutaminsäure, Anserin, Histidin, Tyrosin und Ammoniak unveränderte Plasmaspiegel; ein signifikanter Abfall der Aminosäurekonzentrationen nach 120-stündiger Nüchternperiode gegenüber den postabsorptiven Ausgangswerten konnte für Taurin, Threonin, Asparagin und Glutamin, Citrullin, Ornithin und Tryptophan, ein signifikanter Anstieg für Asparaginsäure, Prolin, α -Aminobuttersäure, Valin, Leucin, Isoleucin und Phenylalanin ermittelt werden.

Die im Verlauf der 120-stündigen Fastenperiode auftretenden Aminosäurespiegelveränderungen lassen sich nach vier Typen einordnen :

a. Unveränderte Plasmaspiegel (Abb. 2)

Unveränderte Aminosäureplasmaspiegel über die gesamte Fastenperiode fanden sich nur bei Histidin, Tyrosin, Anserin, Glutaminsäure, Ammoniak und Arginin.

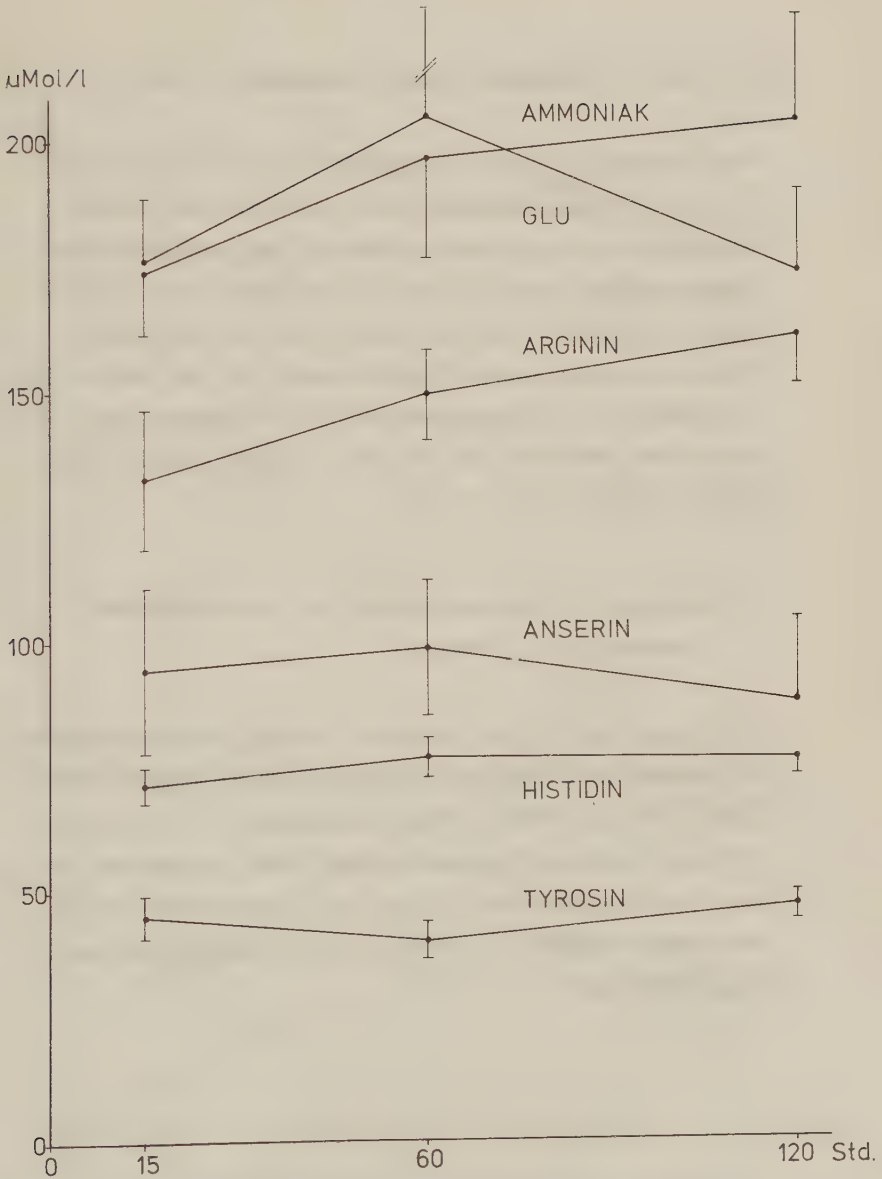


Abb. 2 Plasmakonzentrationen der Aminosäuren, die im Verlauf der einzelnen Fastenperioden keine signifikante Änderung gegenüber den postabsorptiven Ausgangswerten aufwiesen.

b. Rascher Aminosäure-Plasmaspiegelanstieg (Abb. 3)

Die verzweigtkettigen Aminosäuren (Valin, Isoleucin und Leucin) sowie α -Aminobuttersäure zeigten einen raschen Anstieg ihrer Plasmaspiegel; gegenüber den postabsorptiven Ausgangswerten konnte dieser Anstieg sowohl nach 60-stündiger als auch nach 120-stündiger Fastenperiode statistisch gesichert werden. Bemerkenswert ist der rasche Initialanstieg der Plasmaspiegel bis zum 60-Stunden-Wert; anschließend läßt sich nur mehr ein geringer weiterer Anstieg feststellen.

c. Initialer Plasmaspiegelabfall mit darauffolgendem erneuten Anstieg (Abb. 4)

Die Aminosäuren Glycin, Threonin, Alanin und Lysin zeigten im Verlauf der einzelnen Fastenphasen einen charakteristischen initialen Abfall ihres Plasmaspiegels, der sich nur für Serin nicht statistisch sichern ließ. Im weiteren Verlauf der Fastenperioden stiegen die Plasmaspiegel dieser Aminosäuren wieder fast bis zu den postabsorptiven Ausgangswerten an.

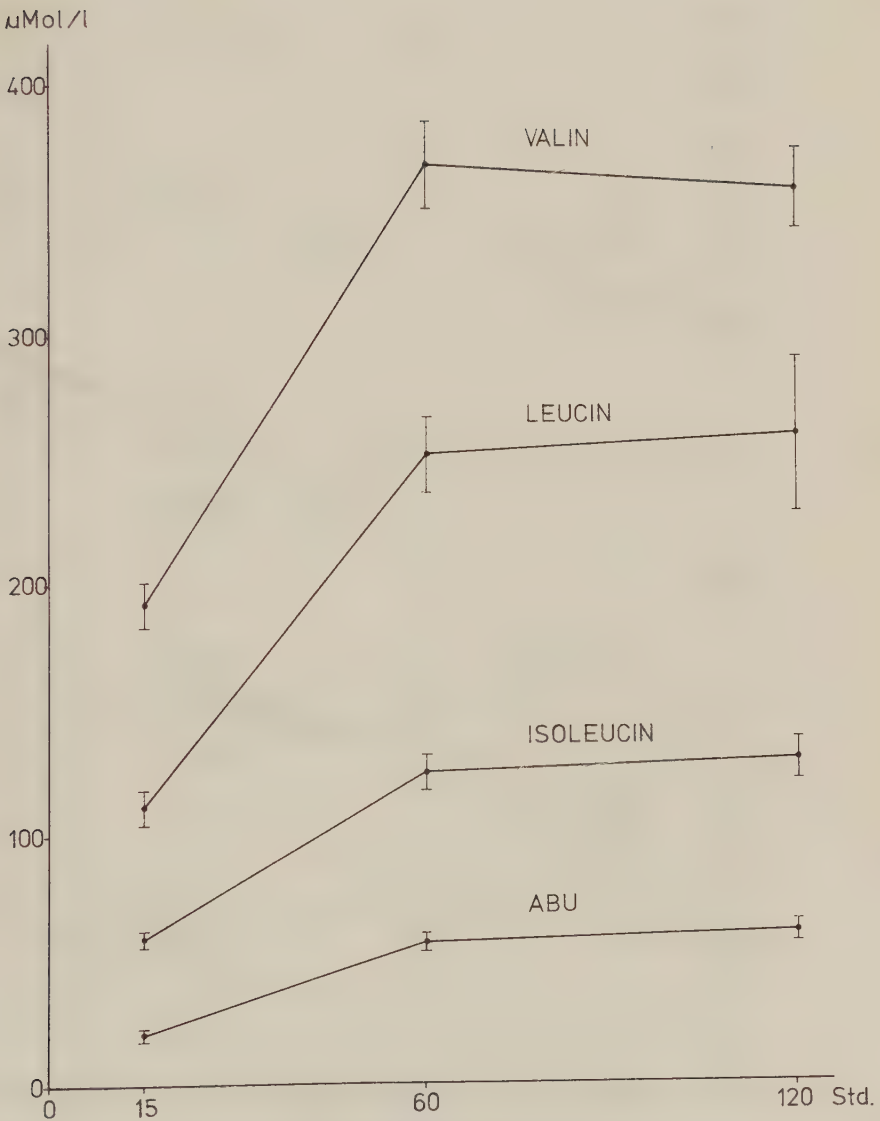


Abb. 3 Plasmakonzentrationen der Aminosäuren, die nach 60 Stunden Hunger einen Anstieg ihrer Plasmaspiegel aufwiesen und sich nach 120 Stunden Fasten nicht mehr weiter veränderten.

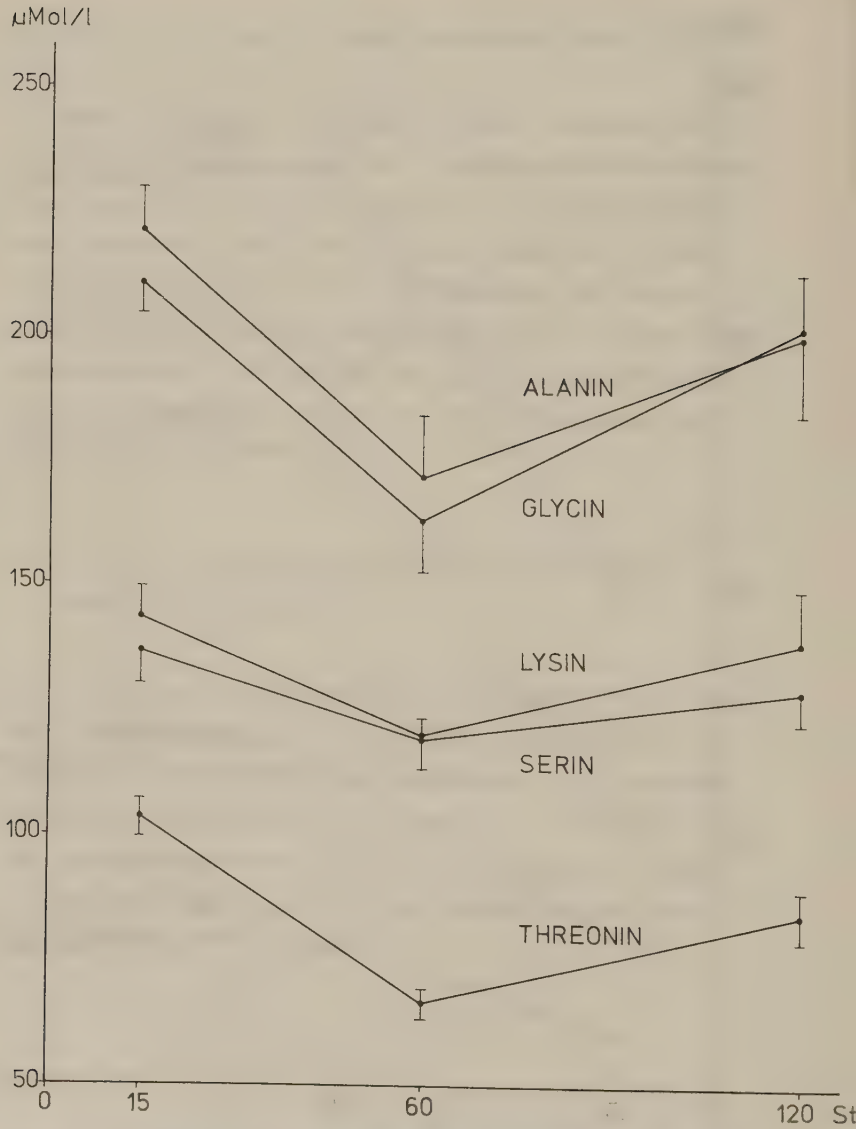


Abb. 4 Plasmakonzentrationen der Aminosäuren, die im Verlauf der einzelnen Fastenperioden zuerst einen Abfall mit darauffolgendem Wiederanstieg ihrer Plasmaspiegel bis fast zu den postabsorptiven Ausgangswerten aufwiesen.

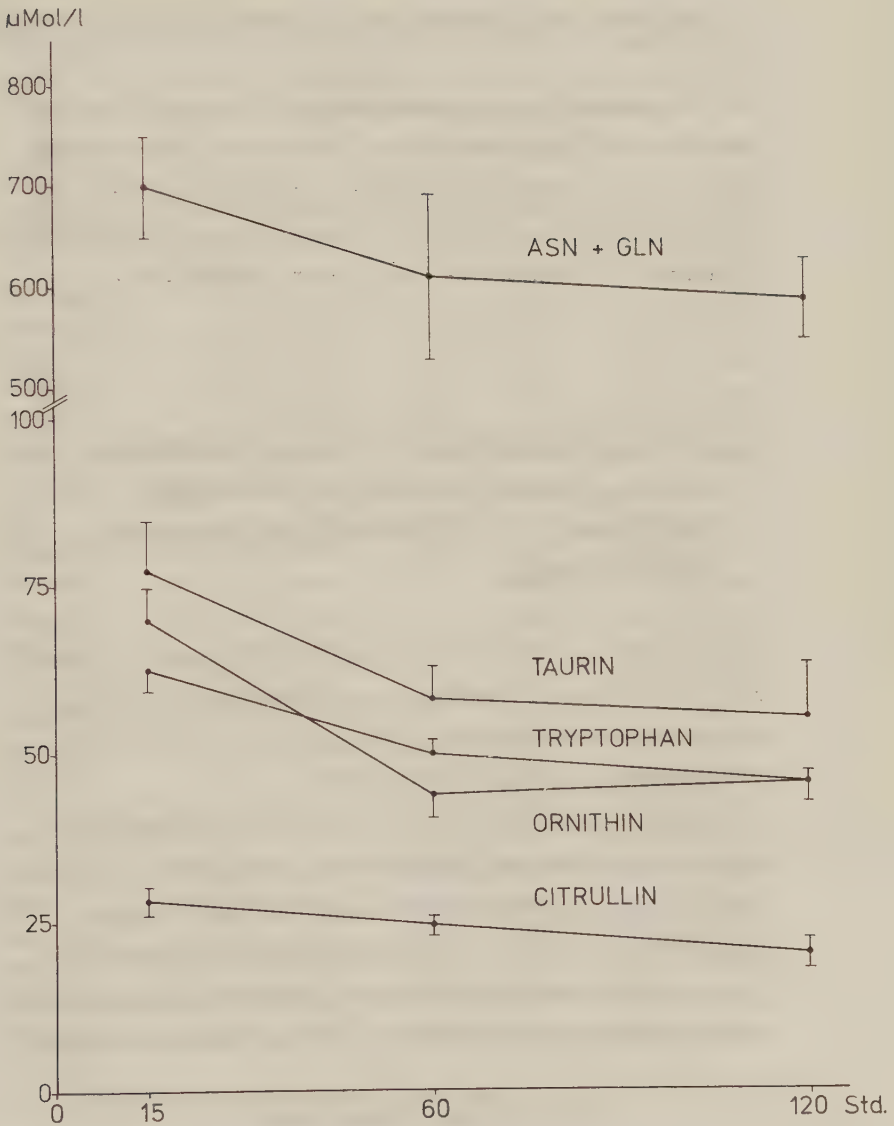


Abb. 5 Plasmakonzentrationen der Aminosäuren, die im Verlauf der einzelnen Fastenperioden einen langsamen oder beschleunigten Abfall ihrer Plasmaspiegel aufwiesen.

d. Langsamer oder beschleunigter Plasmaspiegelabfall (Abb. 5)

Die Aminosäuren Taurin, Asparagin und Glutamin, Citrullin, Ornithin und Tryptophan zeigten während der 120-stündigen Fastenperiode einen signifikanten Plasmaspiegelabfall, der sich für die beiden letzteren Aminosäuren bereits nach 60-stündiger Nüchternperiode statistisch sichern ließ.

2. Arterio-jugularvenöse Differenzen der Aminosäuren
nach 15-, 60- und 120-stündiger Fastenperiode;
Produktionen bzw. Utilisationen von Aminosäuren
durch das Gehirn

In der Tabelle 3 sind die arterio-jugularvenösen Differenzen aller von uns gemessenen Aminosäuren nach 15-, 60- und 120-stündiger Fastenperiode bei jeweils 8, 5 und 7 stoffwechselgesunden Probanden aufgeführt.

Im postabsorptiven Zustand fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Aminosäurekonzentrationen im arteriellen und jugularvenösen Blut nur für Asparagin und Glutamin ($p < 0.025$), für die eine negative arterio-jugularvenöse Differenz und somit eine Produktion durch das Gehirn nachgewiesen werden konnte. Alle anderen Aminosäuren

Tabelle 3 Arterio-venöse Differenzen aller gemessenen Aminosäuren 15, 60 und 120 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Amino- säure	15 Std. Fasten	60 Std. Fasten	120 Std. Fasten
Thaurin	4.68 $\pm$ 4.12	- 4.23 $\pm$ 8.21	- 4.30 $\pm$ 4.37
Harnstoff	7.50 $\pm$ 62.42	-210.00 $\pm$ 156.81	-89.29 $\pm$ 94.98
Asf	0.05 $\pm$ 0.99	- 1.44 $\pm$ 2.46	1.40 $\pm$ 1.20
Threonin	0.02 $\pm$ 2.14	- 0.32 $\pm$ 2.43	1.15 $\pm$ 2.48
Serin	3.25 $\pm$ 6.34	- 1.47 $\pm$ 2.70	- 3.47 $\pm$ 3.84
ASN + GLN	-35.35 $\pm$ 14.97 ^d	-25.88 $\pm$ 26.84	-29.70 $\pm$ 10.69 ^d
Prolin	0.40 $\pm$ 3.22	- 2.34 $\pm$ 6.54	1.69 $\pm$ 9.12
GLU	1.32 $\pm$ 4.39	7.01 $\pm$ 4.82	0.55 $\pm$ 2.40
Citrullin	- 0.36 $\pm$ 0.68	- 0.41 $\pm$ 0.76	- 0.21 $\pm$ 0.55
Glycin	- 3.67 $\pm$ 4.00	- 6.07 $\pm$ 5.86	- 6.26 $\pm$ 5.04
Alanin	- 5.51 $\pm$ 3.46	-15.12 $\pm$ 8.88	- 9.59 $\pm$ 5.20
ABU	0.35 $\pm$ 0.58	2.76 $\pm$ 1.18	0.29 $\pm$ 1.12
Valin	2.72 $\pm$ 2.44	6.32 $\pm$ 9.74	12.86 $\pm$ 7.84
Isoleucin	0.69 $\pm$ 1.30	- 1.43 $\pm$ 6.86	3.47 $\pm$ 2.34
Leucin	- 1.56 $\pm$ 3.41	2.37 $\pm$ 8.36	9.40 $\pm$ 3.67 ^d
Tyrosin	- 0.95 $\pm$ 1.07	- 0.88 $\pm$ 1.59	- 0.83 $\pm$ 1.08
Phenylala.	- 0.80 $\pm$ 1.60	- 2.96 $\pm$ 2.16	- 2.17 $\pm$ 1.22
Ornithin	- 0.10 $\pm$ 1.66	- 3.73 $\pm$ 2.88	0.29 $\pm$ 1.29
Ammoniak	- 6.17 $\pm$ 3.02	- 8.34 $\pm$ 18.47	6.41 $\pm$ 7.38
Lysin	- 0.23 $\pm$ 2.86	1.99 $\pm$ 4.07	2.20 $\pm$ 3.54
Histidin	- 1.68 $\pm$ 1.50	- 1.61 $\pm$ 2.36	- 0.35 $\pm$ 3.00
Anserin	- 2.42 $\pm$ 1.87	0.83 $\pm$ 3.75	2.90 $\pm$ 3.78
Tryptophan	1.46 $\pm$ 1.45	- 4.74 $\pm$ 1.01 ^d	1.66 $\pm$ 2.13
Arginin	- 1.01 $\pm$ 3.60	- 0.95 $\pm$ 4.40	-11.10 $\pm$ 5.92

d = Signifikanter Unterschied arteriell : venös
(verbundener t-Test; p < 0.05)

Es werden die Mittel + SEM von 5 - 8 Probanden in $\mu\text{Mol/l}$ Plasma angegeben. Details siehe Anhangstabellen für die einzelnen Aminosäuren.

wiesen weder eine signifikante positive (Utilisation) noch eine signifikante negative arterio-jugularvenöse Konzentrationsdifferenz (Produktion) auf (Abb. 6).

Nach 60-stündiger Nüchternperiode fand sich nur bei Tryptophan eine signifikante negative arterio-jugularvenöse Differenz ($p < 0.01$), d.h. eine Abgabe aus dem Gehirn, während auch hier keine signifikanten arterio-jugularvenösen Differenzen für die anderen Aminosäuren auftraten (Abb. 7). Auch nach der 120-stündigen Nüchternperiode konnte wieder für Asparagin und Glutamin eine signifikante negative arterio-jugularvenöse Differenz, somit eine Produktion durch das Gehirn errechnet werden ($p < 0.025$), während sich für alle anderen Aminosäuren keine signifikanten Nettobilanzen ermitteln ließen (Abb. 8). In dieser Fastenphase zeigte sich auch für Leucin eine statistisch gesicherte Aufnahme durch das Gehirn ($p < 0.025$). Für diese Aminosäure ließ sich eine lineare Korrelation zwischen dem arteriellen Angebot und der arterio-jugularvenösen Differenz aufzeigen : $y = - 11.33 + 0.07 x$, die bei einem $p < 0.0125$ einen Korrelationskoeffizienten von 0.51 aufweist. Entsprechende Beziehungen ließen sich für alle anderen Aminosäuren nicht herstellen.

IV. DISKUSSION

=====

1. Arterielle Aminosäureplasmaspiegel nach 15-, 60- und 120-stündigem Fasten

Untersuchungen über die arteriellen Plasmakonzentrationen der einzelnen Aminosäuren im Postabsorptiven Zustand liegen unter anderem von den Arbeitsgruppen um Felig (13 - 17), Liappis (36, 37), Hoyer (26), Wahren (60), Breuer (10), Oepen und Oepen (44), Gerok (21), Peters (51), Knauff (30) und Pozefsky (52, 53) bei Kollektiven zwischen 5 und 64 Probanden vor. Die dabei ermittelten Daten für Taurin, Harnstoff, Asparaginsäure, Threonin, Serin, Asparagin und Glutamin, Prolin, Citrullin, Glycin, Alanin, α -Aminobuttersäure, Valin, Isoleucin, Leucin, Tyrosin, Phenylalanin, Ornithin, Lysin, Histidin und Arginin entsprechen den von uns nach 15-stündiger Nüchternperiode gemessenen Werten. Anserin wurde in den genannten Publikationen nicht mitgeteilt. Nachdem wir auch sonst in der uns zugänglichen Literatur nur Messungen im Muskelextrakt (11) fanden, ist ein vergleichbarer Bezug zu den hier genannten Konzentrationen nicht möglich. Die von uns ermittelte Plasmakonzentration

von Tryptophan dürfte etwas zu hoch angesetzt sein, da eine exakte Ausmessung der Halbwertsbreite im Chromatogramm durch den extrem breiten und flachen Peak sehr erschwert war. Auch die Konzentration von Ammoniak dürfte zu hoch angesetzt sein, da sich eine aus methodischen Gründen nicht vermeidbare Luftkontamination der Probe in einem fälschlichen Anstieg des Ammoniaks auswirkt. Der im Vergleich zu den Literaturdaten deutlich überhöhte Glutaminsäurewert dürfte sich einfach dadurch erklären lassen, daß sowohl während der langen Lagerung der noch nicht enteiweißten Proben als auch während der Enteiweißung und der chromatographischen Analyse eine nicht reproduzierbare Hydrolyse des Säureamids Glutamin stattfand.

Messwerte über die arteriellen Konzentrationen der einzelnen Aminosäuren nach 60-stündiger Nüchternperiode liegen nur von den Arbeitsgruppen um Felig (13) und Pozefsky (53) bei drei bzw. sieben Probanden vor. Gegenüber den postabsorptiven Ausgangswerten unveränderte Plasmaspiegel fanden wir bei Prolin, Glutaminsäure, Anserin, Phenylalanin, Histidin, Tyrosin und Arginin; dies entspricht für die letzten vier Aminosäuren Befunden von Felig (13), während Pozefsky für die letzten drei Aminosäuren sowie für Glutaminsäure einen Abfall angibt (53). Für den unveränderten Ammoniak- und Anserinspiegel liegen, wie schon erwähnt, keine Vergleichsdaten vor.

Entsprechend den bereits bekannten Befunden fanden auch wir nach 60-stündigem Fasten bei Glycin, Threonin, Alanin, Ornithin, Tryptophan und Lysin einen Abfall gegenüber den entsprechenden Werten nach 15-stündiger Nüchternperiode. Im Gegensatz zu dem von Fozefsky angegebenen deutlichen Abfall für Citrullin und Serin zeigte sich bei uns wie auch bei Felig jedoch nur eine leichte numerische, statistisch nicht zu sichernde Verringerung. Die Plasmaspiegel von Asparagin und Glutamin zeigten in Übereinstimmung mit den Messungen Feligs einen ebenfalls nur insignifikanten Rückgang. Dies darf jedoch als Tendenz interpretiert werden, da der weitere Abfall nach 120-stündiger Nüchternperiode statistisch gesichert werden konnte. Auch bei Taurin fanden wir nach 60 Stunden nur eine Tendenz zum Abfall des arteriellen Spiegels, der erst nach 120 Stunden Fasten signifikant wurde. Dies steht jedoch im Gegensatz zu Messungen Feligs, der nach 60-stündigem Fasten einen Anstieg des Plasmaspiegels von Taurin verzeichnete. Da aber seine Daten nach 5-wöchigem Fasten zumindest wieder seine Ausgangswerte im postabsorptiven Zustand erreichten und sein Kollektiv bei 60-stündiger Nüchternperiode nur aus drei massiv übergewichtigen Probanden bestand, dürften unsere Messungen u.a. wegen des uniformen Rückgangs für beide Gruppen nach 60- und 120-stündigem Fasten wohl eher zutreffen.

Bei Valin, Leucin, Isoleucin und α -Aminobuttersäure

verzeichneten wir entsprechend den Befunden von Felig und Pozefsky einen Anstieg der Plasmaspiegel nach 60-stündigem Fasten.

Für die von uns nach 120-stündiger Nüchternperiode gemessenen Aminosäurespiegel liegen uns nur Vergleichsdaten von Felig (13) bei sieben Probanden vor.

Gegenüber den von uns nach 60-stündigem Fasten gemessenen Aminosäurespiegeln wiesen alle Aminosäuren außer Threonin, Glycin und Prolin nach 120-stündiger Nüchternperiode keine weiteren signifikanten Veränderungen auf. Die gegenüber dem postabsorptiven Zustand nach 60-stündigem Fasten zuerst abgefallenen Plasmaspiegel von Glycin und Threonin stiegen entsprechend den Befunden von Felig nach 120-stündiger Nüchternperiode wieder bis fast zu den postabsorptiven Ausgangswerten an. Bei Prolin zeigte sich gegenüber dem nach 60-stündigem Fasten unveränderten Plasmaspiegelabstieg nach 120-stündiger Nüchternperiode eine signifikante Zunahme über den postabsorptiven Ausgangswert hinaus, während ein entsprechender Anstieg bei Felig nach initialem Abfall erst wieder nach 10-tägigem Fasten den 15-Std.-Nüchternwert erreichte.

Da der Mensch im Hunger den Verlust von einem Drittel des Körperproteins nicht überlebt, dürfen die Proteine als Quellen der Aminosäuren für die Glucoseneubildung nicht zu stark angegriffen werden. So sinkt nach längerem Hunger

die hepatische Glucoseproduktion, und das Gehirn adaptiert sich an die Oxydation von Ketonkörpern; gleichzeitig wächst die Bedeutung der Nieren als Glucoseproduzent. Ausdruck der Verringerung der Gluconeogenese aus Aminosäuren und der weitgehenden Erhaltung der Proteinspeicher sind sowohl die fortschreitende Abnahme der Urinstickstoffausscheidung als auch der im längeren Hunger leicht abgefallene Serum-Gesamt- α -Aminostickstoff. Schlüsselt man nun den Abfall des Gesamt- α -Aminostickstoffs, der erst nach zweiwöchiger Nüchternperiode signifikant wird, nach den Konzentrationsänderungen der einzelnen Aminosäuren auf, so zeigt sich, daß nach 4 - 6-wöchigem Fasten drei Muster der Konzentrationsänderungen deutlich werden (13) : 1) ein initial rascher, im Hinblick auf eine längere Fastenperiode jedoch nur vorübergehender Anstieg des Aminosäurespiegels (wie z.B. bei Valin), 2) ein initialer Plasmaspiegelabfall mit darauffolgendem verzögerten Wiederanstieg (wie z.B. bei Glycin) und 3) ein kontinuierlicher Plasmaspiegelabfall (wie z.B. bei Alanin). Für die Dauer unserer relativ kurzen Fastenperiode von 120 Stunden konnten wir die Bewegungen der arteriellen Plasmaspiegel der einzelnen Aminosäuren entsprechend den Befunden von Felig (13) nachvollziehen. Nur der erwartete Plasmaspiegelabfall von Alanin - die Plasmakonzentration dieser Aminosäure kann nach 5 - 6-wöchigem Fasten bis zu 70 % unter den postabsorptiven Ausgangswerten

liegen (13) -, konnte zwar nach 60-stündigem Fasten, jedoch nicht mehr nach 120-stündiger Nüchternperiode statistisch gesichert werden. In dieser Fastenperiode stieg der Plasmaspiegel dieser Aminosäure nicht signifikant und wahrscheinlich nur vorübergehend bis fast zu den postabsorptiven Ausgangswerten an. Der oben besprochene, initial rasche, im Hinblick auf eine längere Fastenperiode jedoch nur vorübergehende Anstieg der Aminosäurespiegel betrifft die verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Isoleucin und Leucin sowie α -Aminobuttersäure (vgl. Abb. 3, S. 27). Da diese Aminosäuren besonders empfindlich auf verminderte Serum-Insulinkonzentrationen reagieren, ist dieser vorübergehende Anstieg wahrscheinlich auf den Abfall der Insulinkonzentration im Hunger zurückzuführen. Die nächste Möglichkeit der Änderung des Plasmaspiegels einer Aminosäure im Hunger ist, wie oben erwähnt, ein initialer Abfall mit darauffolgendem Wiederanstieg, der die postabsorptiven Ausgangswerte nach 5 - 6-wöchigem Fasten weit überschreiten kann. Dieser verzögerte Anstieg tritt bei Glycin, Threonin und in geringerem Maße auch bei Serin und Lysin auf (vgl. Abb. 4, S. 28). Da Threonin als essentielle Aminosäure zu Glycin abgebaut werden kann, könnte ein Block in diesem Abbauweg zu einer Akkumulierung beider Aminosäuren führen. Der Anstieg des Glycinspiegels wird zum Teil auf eine verringerte Aufnahme durch die Leber zurückgeführt. Da jedoch

die Nieren im Hunger steigende Glycinmengen für die Gluconeogenese aus dem Blut extrahieren, dürften sich die nach längerem Fasten erhöhten Glycin- und Threoninspiegel letztlich durch eine gesteigerte periphere Freisetzung erklären lassen (25). Wie aus der Verringerung des Gesamt- α -Aminostickstoffs deutlich wird, sinkt die Konzentration der meisten Aminosäuren nach längerem Fasten schließlich ab. Dabei ist die Konzentrationsabnahme bei Alanin am stärksten. Die Beobachtung, daß Alanin bereits nach kurzem Fasten in höherem Maße als alle anderen Aminosäuren aus der Muskulatur freigesetzt wird, deckt sich mit der Tatsache, daß eben diese Aminosäure nach kurzer Nüchternperiode am stärksten aus der Leber extrahiert wird und weitaus mehr als alle anderen Aminosäuren zur Gluconeogenese verwendet wird (13, 25). Somit läßt sich die bereits nach kürzerer Fastenperiode nachgewiesene Verringerung des Alaninspiegels durch eine gesteigerte, letztlich zur Hypalaninämie führende Ex-traktion durch die Leber erklären.

2. Der Kohlenhydrat- und Aminosäurestoffwechsel des Gehirns

Unter physiologischen Bedingungen gewinnt das menschliche Gehirn seine Energie bilanzmäßig ausschließlich aus der Oxydation von Glucose (59, 29, 55). Die dabei verbrauchte O_2 -Menge entspricht quantitativ der CO_2 -Abgabe, so daß der $RQ = 1$ ist. Ein kleiner Prozentsatz von etwa 7 % der aufgenommenen Glucose wird zu Lactat abgebaut, das im hirnvenösen Blut erscheint, so daß die Gesamtbilanz des cerebralen Kohlenhydratstoffwechsels, nämlich zwischen Sauerstoff, Glucose und Lactat, ausgeglichen ist. Somit wird nur ein kleiner Teil der vom Hirn aufgenommenen Glucose in Lactat überführt, während der größte Teil nach Einschleusung in den Krebs-Cyclus durch Sauerstoff vollständig zu Kohlendioxyd und Wasser oxydiert wird. Die ausgeglichene cerebrale Stoffwechselbilanz besagt aber nicht, daß nicht auch andere Substrate ins Gehirn gelangen können und dort verwertet werden. Dabei ist vor allem an freie Aminosäuren zu denken, die im intermediären Stoffwechsel eine wesentliche Rolle spielen und die zwischen Blut und Gehirn frei ausgetauscht werden (31 - 34). In Einklang damit stehen Befunde von Barkulis und anderen (2), wonach 70 % der vom Gehirn aufgenommenen Glucose zunächst in Aminosäuren überführt werden, während rund 30 % sofort direkt und vollständig zu CO_2

veratmet werden. Die 70 % des Glucosekohlenstoffs, die nicht sofort veratmet werden, werden aus den im Krebs-Cyclus gebildeten Ketosäuren durch Transaminierung zur Aminosäuresynthese verwendet (6, 56). Die Hauptrolle hierbei spielt größenordnungsmäßig der Übergang von α -Ketoglutarat zur Glutaminsäure, welche auch im Gehirn eine Schlüsselstellung als Drehscheibe des Aminostickstoffwechsels darstellt. Neben wichtigen Transaminierungsreaktionen des Glutamats entsteht durch die Fixierung von frei vorliegendem neurotoxischen Ammoniak an α -Ketoglutarat Glutamat, welches durch weitere Fixierung von Ammoniak zu Glutamin wird, das nun die wichtigste Transportform für Ammoniak im Gehirn darstellt. Der Krebs-Cyclus im Gehirn ist um einen γ -Aminobuttersäure-Shunt erweitert (38), dem Glutamat als funktionell bedeutender Metabolit angehört. Glutamat wird zur γ -Aminobuttersäure (GABA) decarboxyliert, die eine wesentliche Rolle im nervösen Überträgermechanismus zu spielen scheint (12, 18). Im weiteren Stoffwechsel wird sie desaminiert zu Succinat-Semialdehyd, wobei die freiwerdende Aminogruppe unter Erhaltung des Aminostickstoffs für das Gehirn mit α -Ketoglutarat wieder Glutamat bilden kann. Das durch eine Dehydrierung aus Succinat-Semialdehyd entstehende Succinyl-CoA tritt nun wieder in den Krebs-Cyclus ein. Somit verläuft im Gehirn ein wesentlicher Teil des Krebs-Cyclus über einen GABA-Shunt.

Über Glutamat wird also die Verbindung zu einem Aminosäurepool hergestellt, der sich zum geringeren Teil aus Glutamin und im wesentlichen aus Glutamat zusammensetzt (56). Dieser Aminosäurepool liegt in Form eines großen inaktiven und eines kleinen sehr aktiven Pools vor (6). Aktiver und inaktiver Teil des Pools stehen im steady-state. Lebhaftes Transaminierungsreaktionen werden auch zwischen Alanin, Aspartat und Glutamat mit den entsprechenden Ketosäuren Pyruvat, Oxalacetat und α -Ketoglutarat gefunden.

Die Bildung von Aminosäuren aus Glucose im Gehirn geschieht sehr rasch. O'Neal und Koeppe (47) fanden bereits 10 Minuten nach Injektion radioaktiv markierter Glucose eine Aktivität in Aspartat, Glutamat und Glutamin im Gehirn. Auch Gaitonde und andere (19) fanden 95 % und mehr der ^{14}C -Aktivität aus Glucose in der trichloressigsäurelöslichen Fraktion des Gehirns wieder, wobei der größte Anteil der Radioaktivität auf die Aminosäuren-Fraktion und der kleinste auf freie Glucose entfiel. Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß etwa 30 Minuten nach s.c. Applikation von U- ^{14}C -Glucose 65 % im Gehirn als Aminosäuren vorlagen (20). Demnach kann als gesichert angesehen werden, daß Aminosäuren als Zwischenstufe des oxydativen Glucosestoffwechsels im Gehirn eine wesentliche Rolle spielen. Daher besteht die Möglichkeit, daß außer den über den Abbau der Glucose im Krebs-Cyclus gebildeten Aminosäuren noch weitere aus dem Blut ins Gehirn aufgenommen werden.

3. Aminosäurebilanzen des Gehirns unter Normalbedingungen und im Fasten

Unsere Ergebnisse am gesunden menschlichen Hirn zeigen, daß zwischen Blut und Hirngewebe im postabsorptiven Zustand nur ein mengenmäßig unbedeutender Austausch von Aminosäuren stattfindet; statistisch gesicherte Unterschiede für die Konzentrationen freier Plasmaamino-säuren fanden sich hier nur bei Asparagin und Glutamin. Alle anderen Aminosäuren wiesen im Einzelfall weder eine signifikante positive noch eine signifikante negative arterio-hirnvenöse Differenz auf. Dieser Befund steht in deutlichem Gegensatz zu den von Felig erhobenen Daten (17), der für alle Aminosäuren außer für Taurin, Asparaginsäure und Alanin eine signifikante Aufnahme durch das Gehirn angab. Diese Divergenz zwischen unseren und den von Felig erhobenen Daten ist nicht zu klären. Unsere Befunde entsprechen denen von Hoyer (26), der zwar bei den einzelnen Aminosäuren entsprechend unseren Befunden geringe Schwankungen zwischen cerebraler Aufnahme und Abgabe fand (vgl. Abb. 6, S. 44), jedoch zwischen den arteriellen und hirnvenösen Aminosäuren-Mittelwertkonzentrationen in keinem Fall einen signifikanten Unterschied ermitteln konnte. Weitere, diese Befunde ergänzende Untersuchungen liegen nicht vor. Andere Studien, die am Tier die Aufnahmequoten radioaktiv markierter Aminosäuren am Gehirn

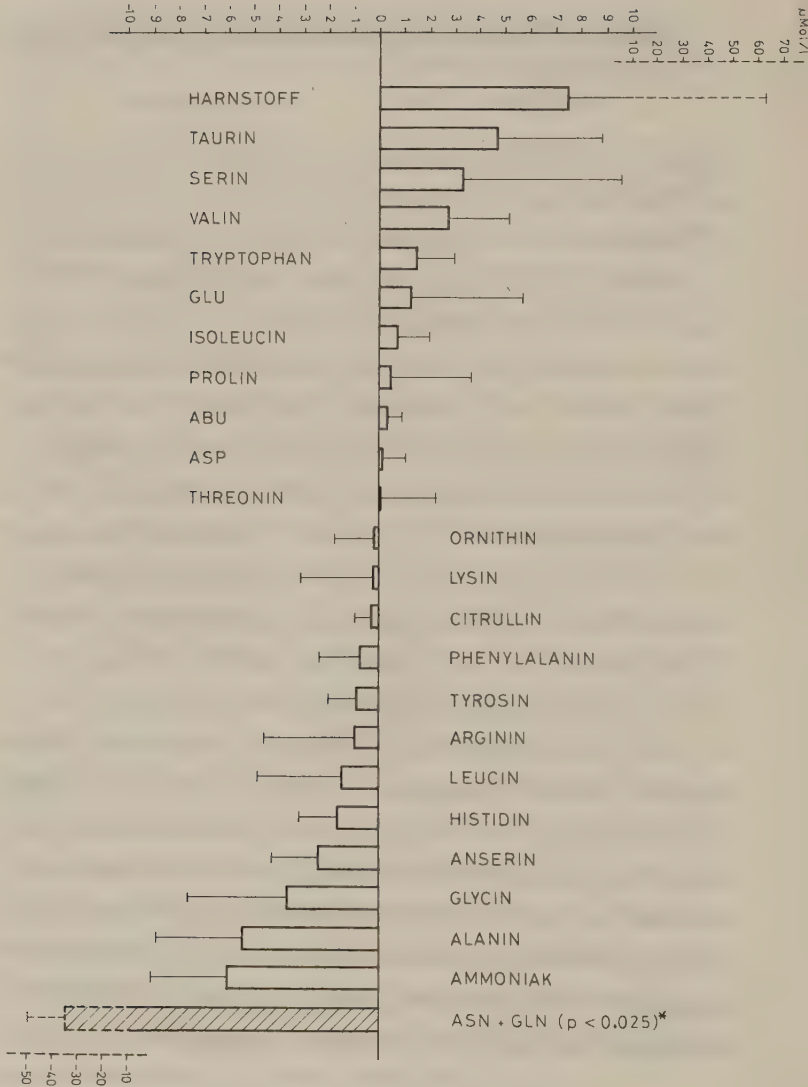


Abb. 6

15 STD. - FASTEN
ARTERIO - JUGULARVENOSE DIFFERENZEN

zu beachten sind die unterschiedlichen Maßstäbe

*Signifikanter Unterschied arteriell : venös ; verbundener t - Test

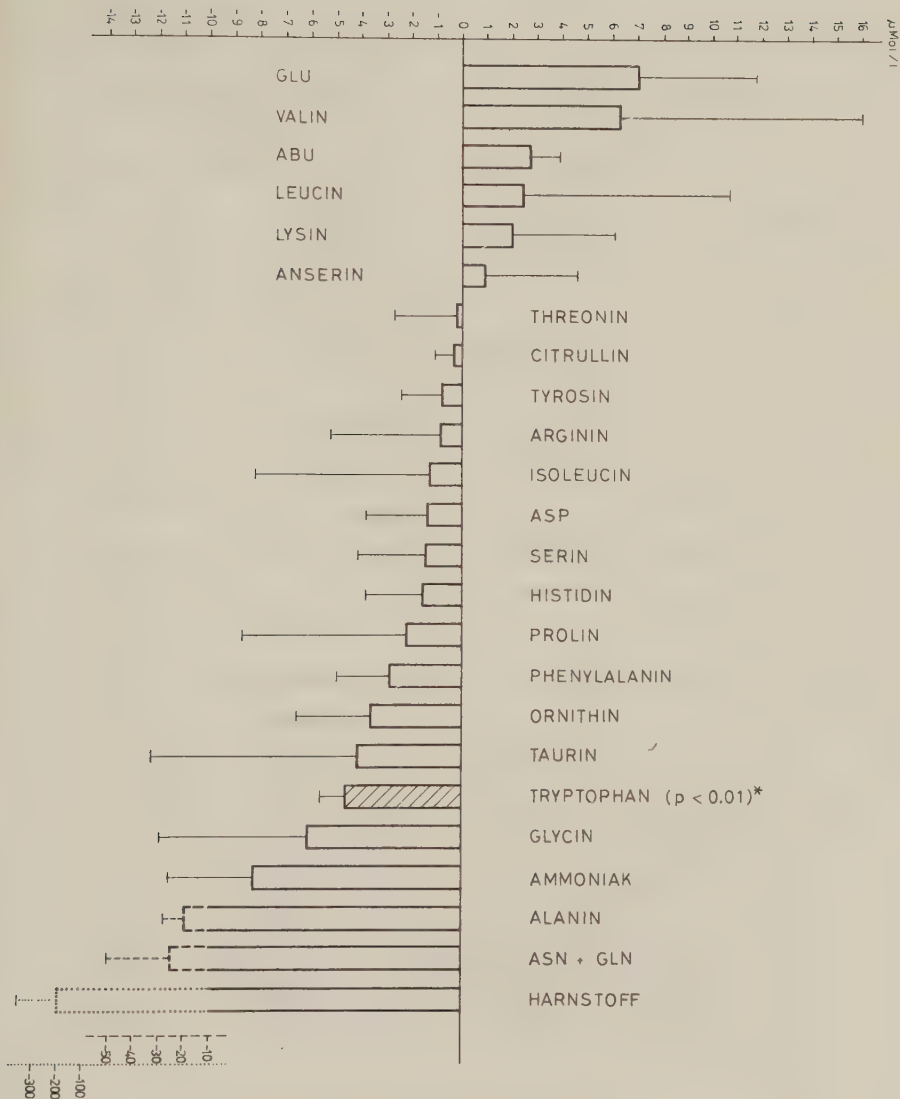


Abb. 7 60 STD. - FASTEN
ARTERIO - JUGULARVENÖSE DIFFERENZEN

zu beachten sind die unterschiedlichen Maßstäbe

*Signifikanter Unterschied arteriell : venös ; verbundener t - Test

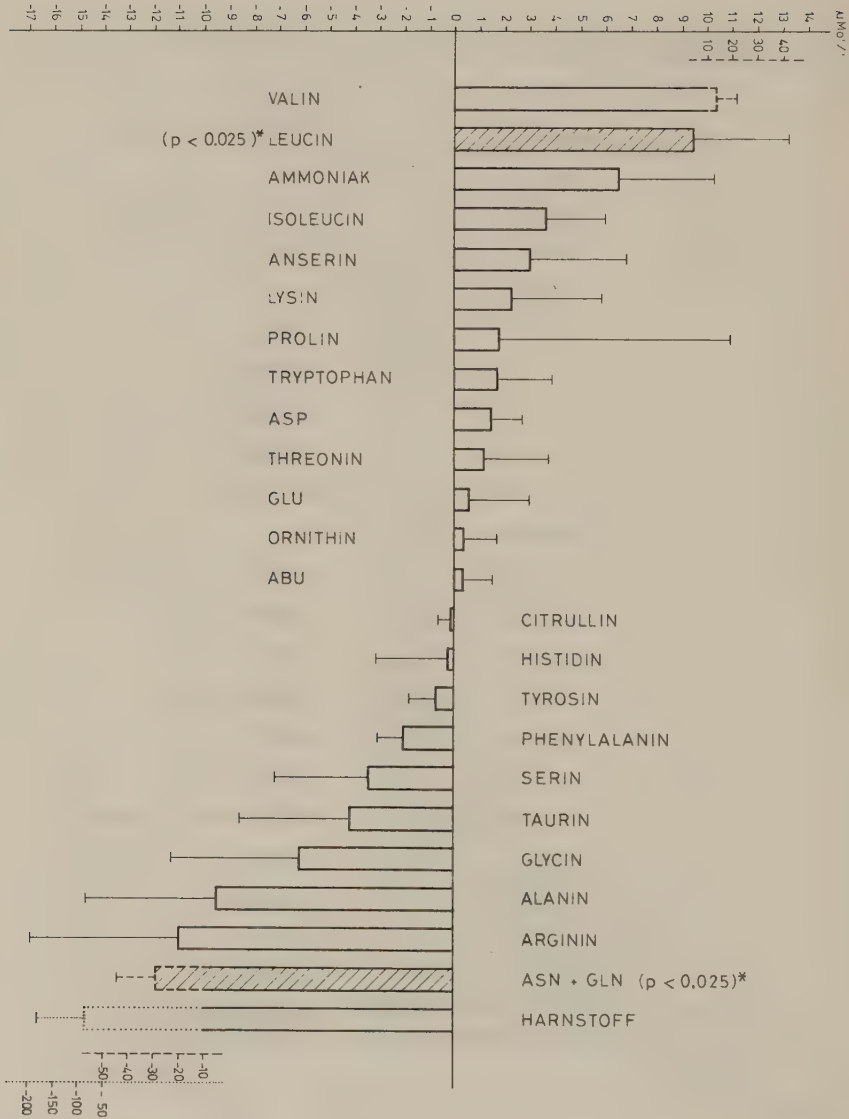


Abb. 8

120 STD. - FASTEN

ARTERIO - JUGULARVENÖSE DIFFERENZEN

zu beachten sind die unterschiedlichen Maßstäbe

*Signifikanter Unterschied arteriell: venös; verbundener t - Test

15 Sekunden nach einer Bolus-Injektion in die Arteria carotis gemessen haben (45, 46), sind mit den von uns erhobenen Befunden nicht vergleichbar, da hier nur der Transport und die prozentuale Extraktion der einzelnen Aminosäuren quantitativ erfaßt wurden, echte Aminosäurebilanzen jedoch, d.h. eine über einen längeren Zeitraum erfolgende Messung der Aufnahme bzw. Abgabe der einzelnen Aminosäuren durch das Gehirn, nicht erhoben wurden.

Untersuchungen über Aminosäurebilanzen im Gehirn nach kürzerer oder längerer Fastenperiode liegen nicht vor. Auch im Hunger fanden wir keine positiven bzw. negativen Nettobilanzen im Sinne einer Utilisation oder Produktion von Aminosäuren durch das Gehirn (siehe Abb. 7, 8). Jedoch konnte die nach 15-stündigem Fasten signifikante Produktion von Asparagin und Glutamin zwar nicht nach 60-stündiger Nüchternperiode, wohl aber nach 120-stündigem Fasten statistisch gesichert werden. Bis auf eine einmalig im Fall eines Plasmaspiegelanstiegs auftretende Utilisation (bei Leucin nach 120-stündiger Nüchternperiode) und eine einmalig im Fall eines Plasmaspiegelabfalls auftretende Produktion durch das Gehirn (bei Tryptophan nach 60-stündigem Fasten) (siehe Abb. 9) zeigten sich auch keine als Tendenzen interpretierbare Veränderungen.

Die von uns beobachtete Produktion von Asparagin und Glutamin sowohl im postabsorptiven Zustand als auch nach

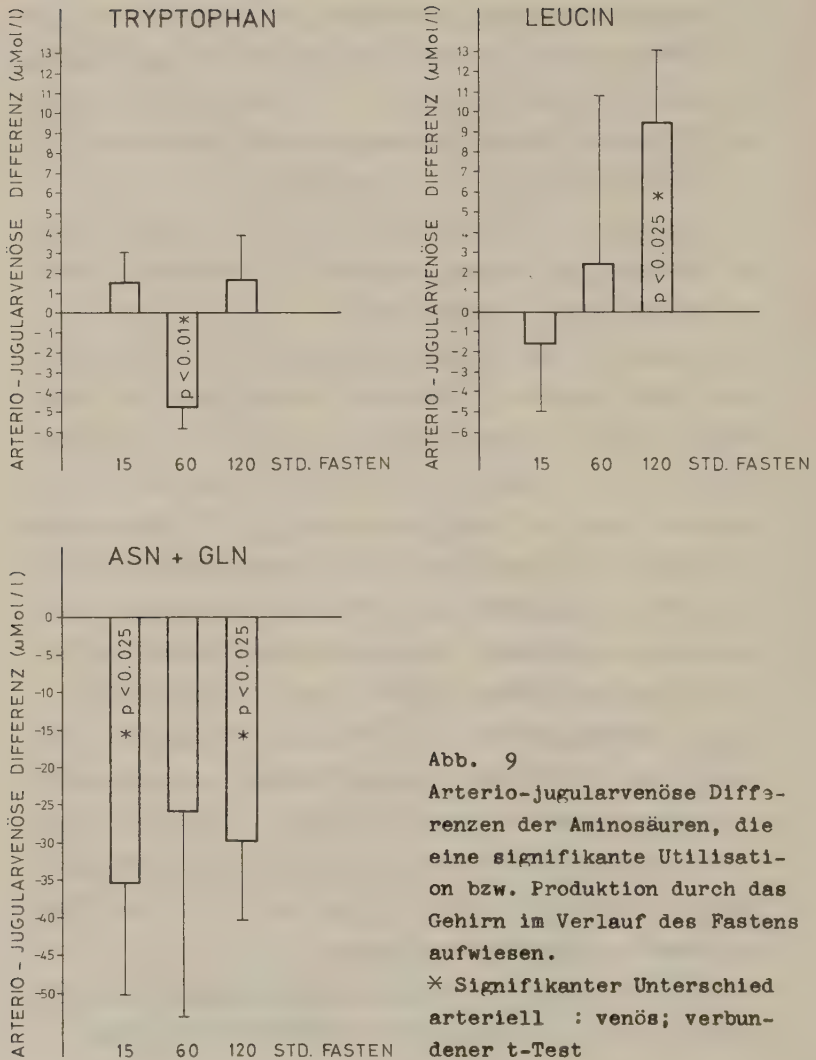


Abb. 9

Arterio-jugularvenöse Differenzen der Aminosäuren, die eine signifikante Utilisation bzw. Produktion durch das Gehirn im Verlauf des Fastens aufwiesen.

* Signifikanter Unterschied arteriell : venös; verbundener t-Test

kürzerer und längerer Fastenperiode läßt sich als notwendiger Mechanismus zur Entgiftung des im Gehirnstoffwechsel anfallenden Ammoniaks erklären :

Aus methodischen Gründen wurden bei unseren Aminosäureanalysen Asparagin und Glutamin als ein gemeinsamer Peak eluiert, wobei der Glutaminanteil das Zehnfache des Asparaginanteils beträgt (48). Von besonderer Bedeutung für den Aminostickstoff-Stoffwechsel ist die Glutaminsäure oder ihr Amid, das Glutamin. Die Glutaminsäure dient sowohl - wie schon besprochen - als Quelle des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure als auch als Stickstoff-Donator für die Bildung von Alanin und Aspartat. Mit die wichtigste Reaktion ist die Fixierung von Ammoniak an Glutamat unter Bildung von Glutamin, welches das Entgiftungsprodukt des neurotoxischen Ammoniaks darstellt, das entweder im Gehirnstoffwechsel gebildet wird oder bei erhöhtem arteriellen Angebot vom Gehirn aus dem Blut aufgenommen wird. Neben seiner Funktion als Aminogruppendonator für Biosynthesen besitzt nun Glutamin seine wichtigste Funktion als Ammoniak-Transportstoff vom Gehirn zu Leber und Nieren. Der arterielle Ammoniak im Systemkreislauf entstammt vorwiegend dem Stoffwechsel von Gehirn, Muskel und Nieren. Da der arterielle Ammoniakspiegel so gering ist, daß er auch bei einer vollständigen Extraktion des Ammoniaks aus dem Blut durch die Nieren nicht die Menge ergeben würde, die in den Urin

ausgeschieden wird, und die Ammoniakkonzentration im Leber-
venenblut sogar noch höher als im arteriellen Blut ist,
d.h. die Nieren Ammoniak in das Blut abscheiden, muß der
ins Lebervenenblut und in den Urin ausgeschiedene Ammoniak
aus Aminosäuren stammen, die während ihres Durchflusses
durch die Nieren extrahiert werden. Unter ihnen nimmt Glu-
tamin eine Schlüsselstellung ein : Rund 60 % des von der
Niere ausgeschiedenen Ammoniaks stammen von Glutamin, wo-
bei zwei Drittel auf den Amid- und ein Drittel auf den
Aminostickstoff entfallen. Dieser Glutaminstickstoff er-
scheint nun als Ammoniak im Harn.

Dieser Glutamin-Hirn-Nieren-Shuttle erfüllt so mehrere
Funktionen : Glutamin bindet das im Gehirn anfallende Ammo-
niak und transportiert es in die Nieren, wo es wieder frei-
gesetzt wird. Dieser Mechanismus puffert einerseits den
Harn, so daß im Zuge der Säure-Basen-Regulation mehr Proto-
nen aufgenommen werden können, andererseits wird das Gluta-
min-Kohlenstoffskelett dem Körper als Glucose erhalten
(24).

Nach 60-stündigem Fasten fand sich bei Tryptophan eine sig-
nifikante arterio-jugularvenöse Differenz, d.h. eine Abgabe
aus dem Gehirn. Diese aromatische, essentielle, keto- und
glucogene Aminosäure ist Ausgangspunkt für Biosynthese des
Vitamins Nicotinsäureamid und des Neurotransmitters Sero-
tonin und spielt im Leberstoffwechsel durch blutkonzentra-

tionsabhängige Verstärkung bzw. Verringerung der hepatischen Proteinbiosynthese eine wesentliche Rolle. Darüberhinaus wird diskutiert, ob die Aufnahme dieser Aminosäure ins Gehirn bei Leberzirrhose oder nach portocavalem Shunt bei der Genese der hepatischen Enzephalopathie eine Rolle spielt. Dies kann Folge sein sowohl einer gesteigerten intracerebralen Freisetzung dieser Aminosäure durch stimulierte Proteolyse bei gleicher Oxydationsrate als auch einer verringerten Verbrennung bei gleicher Anlieferung aus dem Eiweißabbau. Auch der in dieser Fastenphase abgesunkene Plasmaspiegel dieser Aminosäure könnte mit dieser hier einsetzenden Produktion in Verbindung gebracht werden.

Nach 120-stündiger Nüchternperiode zeigte sich für Leucin - eine essentielle, verzweigtkettige, rein ketogene Aminosäure, deren Kohlenstoffgerüst zum Teil zur Cholesterinbiosynthese verwendet werden kann - eine statistisch gesicherte Aufnahme durch das Gehirn. Dies dürfte Folge des allmählich bei zunehmender Fastendauer ansteigenden arteriellen Spiegels sein, da sich hier über die verschiedenen Hungerphasen eine direkte lineare Korrelation zwischen dem arteriellen Angebot und der arterio-jugularvenösen Differenz aufzeigen ließ (Abb. 10), während sich für alle anderen Aminosäuren mit ebenfalls im Verlauf der Fastenperioden ansteigenden arteriellen Spiegeln keine entsprechenden

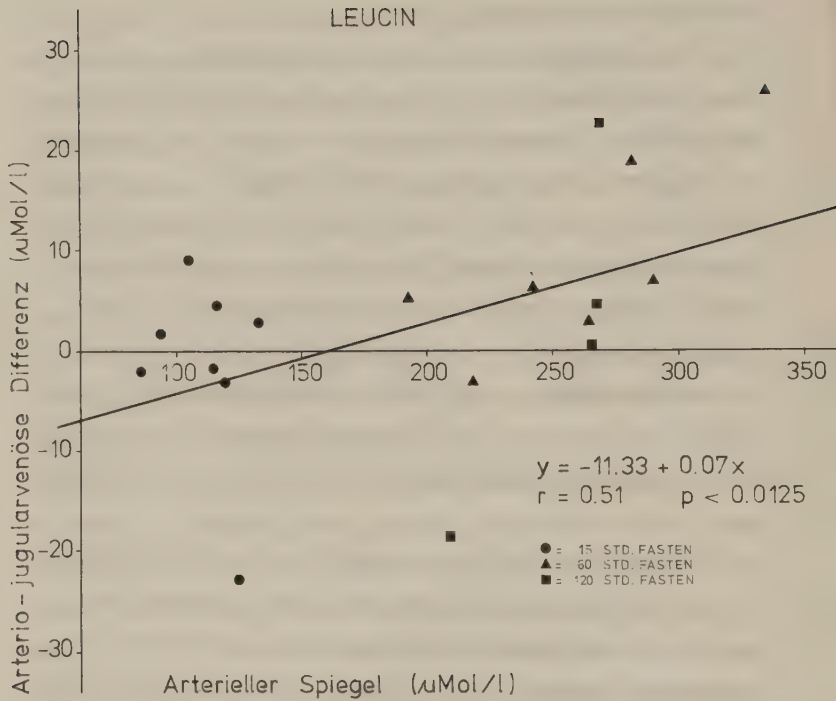


Abb. 10 Korrelation zwischen arteriellem Plasmaspiegel und arterio-jugularvenöser Differenz. Es sind die Einzelwerte von 19 Personen in $\mu\text{Mol/l}$ aufgetragen, die 15 Stunden, 60 Stunden und 120 Stunden gefastet hatten. Es läßt sich eine geradlinige Abhängigkeit nachweisen :

$y = -11.33 + 0.07x$,
die bei einem $p < 0.0125$ einen Korrelationskoeffizienten r von 0.51 aufweist.

Beziehungen herstellen ließen. Ob nun diese im Fasten zunehmende Aufnahme von Leucin durch das Gehirn - dieses ist zur Cholesterinbiosynthese imstande und enthält vorzugsweise in den Myelinscheiden der Hirnnerven ein Viertel des Gesamtkörpercholesterins (38) - dazu dient, besonders im Hunger durch Neusynthese die Cholesterinsubstanz des Gehirns und der Myelinscheiden zu erhalten, kann nach dem heutigen Stand nicht beantwortet werden.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, daß am gesunden menschlichen Gehirn sowohl im postabsorptiven Zustand als auch nach kurzer und längerer Hungerperiode nur ein mengenmäßig unbedeutender Austausch von Aminosäuren zwischen Blut und Hirngewebe stattfindet, der für die Energiegewinnung nicht in Frage kommt. Aminosäuren sind somit nicht in der Lage, Glucose als Substrat des Energiestoffwechsels zu ersetzen. Die im postabsorptiven Zustand und im Fasten beobachtete Produktion von Glutamin und Asparagin läßt sich zwanglos durch den beschriebenen Glutamin-Hirn-Nieren-Shuttle erklären. Nachdem sich bei allen anderen Aminosäuren, deren Spiegel sich im Verlauf der einzelnen Fastenperioden änderten, keine Nettobilanzen ergaben, ist die Wertigkeit der Leucinutilisation und Tryptophanproduktion in Frage gestellt. Da gemessen an der gleichbleibenden CO_2 -Produktion während des Fastens die Aktivität des Citratcyclus als unverändert anzunehmen ist, kann man an der cerebralen

Glutaminabgabe das in der Zeiteinheit anfallende Ammoniak und damit die aktuelle Aminosäureoxydation abschätzen. Da die Glutaminabgabe während des Fastens praktisch gleichgeblieben ist, dürfte bei nicht limitierter Transaminierung immer die gleiche Menge an Aminosäuren oxydiert worden sein. Damit kann man schlußfolgern, daß der Anteil der Aminosäuren an der Energiebilanz des menschlichen Gehirns auch während des Fastens zu vernachlässigen ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Untersuchungen über Aminosäurebilanzen im postabsorptiven Zustand liegen nur von zwei in ihren Befunden stark divergierenden Arbeitsgruppen vor (17, 26). Die Arbeitsgruppe um Felig (17) gibt nach 15-stündiger Nüchternperiode eine signifikante Aufnahme fast aller Aminosäuren durch das Gehirn an und stellt die grundsätzliche Möglichkeit der cerebralen Energiebedarfsdeckung aus dem Blutaminosäurepool zur Diskussion, während Hoyer (26) in seinen Untersuchungen für keine einzige Aminosäure eine signifikante Utilisation bzw. Produktion durch das Gehirn errechnete.

Um eine quantitative und qualitative Aussage über die Aminosäurebilanzen des menschlichen Gehirns während der frühen Fastenphase, bei verändertem Aminosäureangebot und der Umstellung des Gehirns von Glukoseoxydation auf Ketonkörperoxydation treffen zu können, wurden an 20 normalgewichtigen, stoffwechselgesunden Probanden alle 10 Minuten während eines 30-minütigen Untersuchungszeitraums die arteriellen und jugularvenösen Plasmaaminosäurekonzentrationen von 22 Aminosäuren, Harnstoff und Ammoniak 15 Stunden ($n = 8$), 60 Stunden ($n = 7$) und 120 Stunden ($n = 5$) nach der

letzten Mahlzeit bestimmt und die arterio-jugularvenösen Differenzen errechnet.

Die arteriellen Plasmaspiegel der gemessenen Aminosäuren und ihre Änderungen während der frühen Fastenphase stimmen mit den Ergebnissen anderer Untersucher überein. Entsprechend den Befunden von Hoyer ließ sich im postabsorptiven Zustand zwischen den arteriellen und jugularvenösen Aminosäuremittelwertkonzentrationen bis auf eine negative arterio-jugularvenöse Differenz und damit eine Abgabe von Glutamin aus dem Gehirn in keinem Fall ein signifikanter Unterschied ermitteln. Auch im Hunger fanden wir keine positiven bzw. negativen Nettobilanzen im Sinne einer Utilisation oder Produktion von Aminosäuren durch das Gehirn außer einer gleichmäßig weiter bestehenden Glutaminabgabe aus dem Gehirn. Diese Aminosäure dient als Quelle des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure sowie als Stickstoffdonator für die Bildung von Alanin und Aspartat. Darüberhinaus ist sie für das normale Funktionieren des Gehirnstoffwechsels von außerordentlicher Bedeutung, da sie den vom Hirn gebildeten Ammoniak abtransportiert. Neben seiner Funktion als Aminosäuregruppendonator besitzt das Glutamin damit seine wichtigste Funktion als Ammoniaktransportstoff, der Ammoniak vom Gehirn zu Leber und Nieren transportiert. Dieser Glutamin-Hirn-Nieren-Shuttle erfüllt mehrere Funktionen: Das mit dem Glutamin in die Nieren gelangende Ammoniak puffert

einerseits den Harn, so daß im Zuge der Säure-Basen-Regulation mehr Protonen aufgenommen werden können, andererseits wird das Glutamin-Kohlenstoffskelett dem Körper als Glukose erhalten und dient so der Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase. Unsere Befunde zeigen, daß diese Entgiftungsfunktion des Glutamins auch während der frühen Fastenphase in gleicher Weise abläuft. Bei gleichbleibender CO_2 -Produktion während der frühen Fastenphase bedeutet eine unveränderte Glutaminabgabe zu den untersuchten Zeitpunkten eine gleichbleibend geringe Aminosäureoxydation. Da sich für die anderen Aminosäuren während des Fastens praktisch keine signifikanten Abgaben bzw. Aufnahmen durch das Gehirn nachweisen ließen, konnte erstmals die aus in-vitro-Studien stammende Auffassung in vivo am Menschen bestätigt werden, daß der cerebrale Aminosäurestoffwechsel sowohl postabsorptiv als auch während der Katabolie im Fasten keine wesentlichen Veränderungen erfährt.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. Ahlborg, G., Felig, P., Hagenfeldt, L., Hendler, R.,
Wahren, J.
Substrate Turnover during Prolonged Exercise in Man
The Journal of Clinical Investigation 53, 1080, 1974
2. Barkulis, S.S., Geiger, A., Kawakita, Y., Aguilar, V.
A Study of the Incorporation of ^{14}C Derived from
Glucose into the Free Amino Acids of the Brain Cortex
Journal of Neurochemistry 5, 339, 1960
3. Beckman Instruments GmbH
Mutichrom B
Flüssigkeits-Säulenchromatograph
Bedienungsanleitung
4. Beckman Instruments GmbH
Multichrom B
Hausmitteilung

5. Bergmeier, H.U.
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim 1970
6. Berl, S., Takagaki, G., Clarke, D.D., Waelsch, H.
Metabolic Compartments in vivo. Ammonia and Glutamic
Acid Metabolism in Brain and Liver
Journal of Biological Chemistry 237, 2562, 1962
7. Blasberg, R., Levi, G.
Amino Acid Exchange in Cerebral Tissue
Transactions of the American Neurological Association
94, 225, 1969
8. Bober, H., Tismer, N.
Neue Aspekte der Einsäulen-Na-Citrat-Methode zur
Trennung von Aminosäuren in physiologischen Proben
Beckman Report 1+2, 50, 1975
9. Bober, H.
Über die Reproduzierbarkeit der Trennergebnisse mit
dem Mikroschnellanalysator Multichrom M
Beckman Report 1+2, 17, 1974

10. Breuer, J., Kaese, G., Breuer, H.
Säulenchromatographische Bestimmung von Aminosäuren
im Serum von Normalpersonen sowie magenresezierten
und gastrektomierten Patienten vor und nach einer
Probemahlzeit
Zeitschrift für klinische Chemie und klinische Bio-
chemie 4, 298, 1968
11. Christman, A.A.
Determination of Anserine, Carnosine, and Other
Histidine Compounds in Muscle Extractives
Analytical Biochemistry 39, 181, 1971
12. Elliot, K.A.C.
 γ -Aminobutyric Acid and Factor I
Rev. Canad. Biol. 17, 367, 1958
13. Felig, P., Owen, O.E., Wahren, J., Cahill jr., G.F.
Amino Acid Metabolism during Prolonged Starvation
The Journal of Clinical Investigation 48, 584, 1969
14. Felig, P., Pozefsky, T., Marliss, E., Cahill jr., G.F.
Alanine: Key Role in Gluconeogenesis
Science 167, 1003, 1969

15. Felig,P., Wahren,J.
Amino Acid Metabolism in Exercising Man
The Journal of Clinical Investigation 50, 2703, 1971
16. Felig,P., Wahren,J.
Influence of Endogenous Insulin Secretion on
Splanchnic Glucose and Amino Acid Metabolism in Man
The Journal of Clinical Investigation 50, 1702, 1971
17. Felig,P., Wahren,J., Ahlborg,G.
Uptake of Individual Amino Acids by the Human Brain
Proceedings of the Society for Experimental Biology
and Medicine 142, 230, 1973
18. Florey,E., Florey,E.
Studies on the Distribution of Factor I in Mammalian
Brain
Journal of Physiology 144, 220, 1958
19. Gaitonde,M.K., Marchi,S., Richter,D.
The Utilisation of Glucose in the Brain and Other
Organs of the Cat
Journal of Physiology 168, 48, 1963

20. Gaitonde, M.K., Dahl, D.R., Elliot, K.A.C.
Entry of Glucose Carbon into Amino Acids of Rat Brain
and Liver in vivo after Injection of uniformly ^{14}C -
Labelled Glucose
Journal of Biochemistry 94, 345, 1965
21. Gerok, W.
Quantitative Bestimmung der freien und gebundenen
Aminosäuren im Blutserum durch Elutionschromato-
graphie an Ionenaustauschern
Klinische Wochenschrift 23, 1212, 1960
22. Gibbs, E.L., Lennox, W.G., Nims, L.F., Gibbs, F.A.
Arterial and Cerebral Venous Blood (Arterial-Venous
Differences in Man)
Journal of Biological Chemistry 144, 325, 1942
23. Gottstein, U., Bernsmeier, A., Sedlmeyer, J.
Der Kohlenhydratstoffwechsel des menschlichen Gehirns
I. Untersuchungen mit substratspezifischen enzymati-
schen Methoden bei normaler Hirndurchblutung
Klinische Wochenschrift 41, 943, 1963
24. Guder, W.G.
Stoffwechselfunktion der Niere beim Diabetes mellitus
Abstracta Diabetologica, Sonderdruck

25. Harper, H., Löffler, G., Petrides, P., Weiss, I.
Physiologische Chemie
Springer Verlag, Berlin 1975
26. Hoyer, S.
Der Aminosäuren-Stoffwechsel des normalen menschlichen
Gehirns
Klinische Wochenschrift 20, 1239, 1970
27. Hoyer, S.
Zur Physiologie und Pathophysiologie von Hirndurch-
blutung und Hirnstoffwechsel
Fortschritte der Medizin 33, 1235, 1972
28. Hoyer, S., Becker, K.
Hirndurchblutung und Hirnstoffwechselbefunde bei
neuropsychiatrisch Kranken
Der Nervenarzt 37, 322, 1966
29. Kety, S.S.
The General Metabolism of the Brain in vivo
The Metabolism of the Nervous System. D. Richter, edi-
tor.
2nd International Neurochemical Symposium, the Meta-
bolism of the Nervous System
Pergamon Press, London, 221, 1957

30. Knauff, H.G., Dieterle, P., Zickgraf, H.
Quantitative Bestimmung von 21 freien Plasma-Aminosäuren bei gesunden Versuchspersonen
Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie 316, 410, 1954
31. Lajtha, A., Fürst, S., Gerstein, A., Waelsch, H.
Amino Acid and Protein Metabolism of the Brain -
I. Turnover of Free and Protein Bound Lysine in
Brain and Other Organs
Journal of Neurochemistry 1, 289, 1957
32. Lajtha, A., Fürst, S., Gerstein, A., Waelsch, H.
Amino Acid and Protein Metabolism of the Brain -
II. The Uptake of L-Lysine by Brain and Other Organs
of the Mouse at Different Ages
Journal of Neurochemistry 2, 209, 1958
33. Lajtha, A., Berl, S., Waelsch, H.
Amino Acid and Protein Metabolism of the Brain -
IV. The Metabolism of Glutamic Acid
Journal of Neurochemistry 3, 322, 1959

34. Lajtha, A.
Amino Acid and Protein Metabolism of the Brain
V. Turnover of Leucine in Mouse Tissues
Journal of Neurochemistry 3, 358, 1959
35. Levi, G., Kandra, J., Lajtha, A.
Control of Cerebral Metabolite Levels
I. Amino Acid Uptake and Levels in Various Species
Arch. Biochem. 119, 303, 1967
36. Liappis, N., Jäkel, A.
Über die freien Aminosäuren im Serum gesunder Kinder
Monatsschrift für Kinderheilkunde 122, 6, 1974
37. Liappis, N.
Geschlechtspezifische Unterschiede der freien Aminosäuren im Serum von Erwachsenen
Zeitschrift für klinische Chemie und klinische Biochemie 3, 132, 1972
38. Mc Ilwain, H., Bachelard, H.S.
Biochemistry and the Central Nervous System
Churchill Livingstone ed. 1971

39. Moore, S., Stein, W.H.

A Modified Ninhydrin Reagent for the Photometric
Determination of Amino Acids and Related Compounds
Journal of Biological Chemistry 211, 907, 1954

40. Moore, S., Stein, W.H.

Procedures for the Chromatographic Determination of
Amino Acids on Four per cent Cross-Linked Sulfonated
Polystyrene Resins
Journal of Biological Chemistry 211, 893, 1954

41. Moore, S., Stein, W.H.

Chromatographic Determination of Amino Acids by the
Use of Automatic Recording Equipment
Methods in Enzymology 6, 819, 1963

42. Murray, J.E.

Carrier-Mediated Transfer of Amino Acids from Blood
to Brain
Neurology 23, 940, 1973

43. Neame, K.D.

Uptake of L-Histidine, L-Proline, L-Tyrosine, and
L-Ornithine by Brain, Intestinal Mucosa, Testis,
Kidney, Spleen, Liver, Heart, Muscle, Skeletal Muscle
and Erythrocytes of the Rat in vitro
Journal of Physiology 162, 1, 1962

44. Oepen, H., Oepen, I.
Geschlechtsspezifische Konzentrationsunterschiede
der Serum-Aminosäuren
Klinische Wochenschrift 4, 211, 1965
45. Oldendorf, W.H.
Brain Uptake of Radiolabeled Amino Acids, Amines,
and Hexoses after Arterial Injection
American Journal of Physiology 221, 1629, 1971
46. Oldendorf, W.H.
Uptake of Radiolabeled Essential Amino Acids by
Brain Following Arterial Injection
Proceedings of the Society for Experimental Biology
and Medicine 136, 385, 1971
47. O'Neal, R.M., Koeppe, R.E.
Precursors of the Acidic Amino Acids of Rat Brain
Fed. Proc. 23, 333, 1963
48. Oreskes, I., Cantor, F., Kupfer, S.
Separation of Glutamine and Asparagine by Ion Ex-
change Chromatography with Temperature Programming
Analytical Chemistry 37, 1720, 1965

49. Owen, O.E., Felig, P., Morgan, A.P., Wahren, J.,
Cahill jr., G.F.
Liver and Kidney Metabolism during Prolonged
Starvation
The Journal of Clinical Investigation 48, 574, 1969
50. Owen, O.E., Morgan, A.P., Kemp, H.G., Sullivan, J.M.,
Herrera, M.G., Cahill jr., G.F.
Brain Metabolism during Fasting
The Journal of Clinical Investigation 46, 1589, 1967
51. Peters, J.H., Lin, S.C., Berridge, B.J., Cummings, J.G.,
Chao, W.R.
Amino Acids, Including Asparagine and Glutamine, in
Plasma and Urine of Normal Human Subjects
Proceedings of the Society for Experimental Biology
and Medicine 131, 281, 1969
52. Pozefsky, T., Felig, P., Tobin, J.D., Soeldner, J.S.,
Cahill jr., G.F.
Amino Acid Balance across Tissues of the Forearm in
Postabsorptive Man. Effects of Insulin at Two Dose
Levels
The Journal of Clinical Investigation 48, 2273, 1969

53. Fozefsky, T., Tancredi, R.G., Moxley, R.T., Dupre, J.,
Tobin, J.D.
Effects of Brief Starvation on Muscle Amino Acid
Metabolism in Nonobese Man
The Journal of Clinical Investigation 57, 444, 1976
54. Reichhardt jr., G.A., Owen, O.E., Haff, A.E., Paul, P.,
Bortz, W.M.
Ketone-Body Production and Oxydation in Fasting
The Journal of Clinical Investigation 53, 508, 1974
55. Reinmuth, O.M., Scheinberg, P., Bourne, B.
Total Cerebral Blood Flow and Metabolism
Arch. Neurol. 12, 49, 1965
56. Sachs, W.
Cerebral Metabolism of doubly Labeled Glucose in
Humans in vivo
J. Appl. Physiol. 20, 117, 1965
57. Spackman, D.H.
Accelerated System for the Automatic Analysis of
Amino Acids
Fed. Proc. 22, No. 2, Part 1, 244, 1963

58. Spackman,D.H.

Accelerated System for the Amino Acid Analysis of
Physiological Fluids

Fed. Proc. 23, No. 2, Part 1, 371, 1964

59. Sokoloff,L.

Metabolism of the Central Nervous System in vivo
Handbook of Physiology, Section I, Neurophysiology
Waverly Press Inc., Baltimore 1960, 1843

60. Wahren,J., Hagenfeldt,L., Felig,P.

Splanchnic and Leg Exchange of Glucose, Amino Acids,
and Free Fatty Acids during Exercise in Diabetes
Mellitus

The Journal of Clinical Investigation 55, 1303, 1975

ANHANG

=====

Tabellen der Einzelabnahmen

Taurin (uMol/l Plasma)

15 Std. Fasten

60 Std. Fasten

120 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	71.29	73.11	- 1.82	9	63.23	55.87	7.36	14	50.32	43.44	6.88
2	118.02	115.23	2.79	10	61.10	75.02	-13.92	15	41.82	52.24	-10.42
3	64.80	77.12	-12.32	11	54.78	79.64	-24.86	16	49.27	54.27	- 5.70
4	89.94	73.87	16.07	12	43.53	54.55	-11.02	17	36.99	38.98	- 1.99
5	80.80	64.27	16.53	13	70.67	49.38	21.29	18	79.92	74.06	5.86
6								19	92.77	119.27	-26.50
7	63.65	65.26	- 1.61					20	36.07	34.25	1.82
8	55.39	42.25	13.14								
$\bar{x}$	77.69	73.01	4.68		58.66	62.89	-4.23		55.30 ^b	59.60	-4.30
SEM	+7.99	+8.28	+4.12		+4.55	+6.03	+8.21		+8.39	+11.09	+4.37

b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

H a r n s t o f f (µMol/l Plasma)

15 Std. Fasten				60 Std. Fasten				120 Std. Fasten			
Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	3169	3251	- 82	9	5565	5955	-390	14	4200	3945	255
2	4718	4743	- 25	10	5580	5925	-345	15	5475	5400	75
3	3873	4001	-128	11	5265	5760	-495	16	3585	4065	-480
4	2859	2898	- 39	12	4485	4695	-210	17	4755	4965	-210
5	4711	4348	363	13	4530	4140	390	18	4590	4515	75
6	2983	2917	66					19	4260	4320	- 60
7	4090	3975	115					20	5130	5415	-285
8	3975	4185	-210								
$\bar{x}$	3797.3	3789.8	7.5		5085 ^a	5295	-210		4570.7 ^b	4660	-89.3
SEM	+258.6	+242.8	+62.4		+242.5	+370.3	+156.8		+237.6	+229.5	+95.0

a = Signifikanter Unterschied 15 Std. . 60 Std. (nicht verbundener t-Test; p < 0.05)

b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; p < 0.05)

A s p a r a g i n s ä u r e (μMol/l Plasma)

15 Std. Fasten

60 Std. Fasten

120 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	41.68	45.54	-3.86	9	44.06	46.47	-2.41	14	30.86	27.36	3.50
2	20.79	20.18	0.61	10	46.30	54.82	-8.52	15	29.46	33.63	-4.17
3	24.00	24.93	-0.93	11	33.46	36.82	-3.36	16	46.60	42.67	3.93
4	17.27	15.82	1.45	12	24.78	21.35	3.43	17	47.82	42.66	5.16
5	20.46	19.49	0.97	13	24.16	19.01	5.15	18	30.82	30.96	-0.14
6	17.17	20.86	-3.69					19	33.78	33.80	-0.02
7	34.34	33.21	1.13					20	41.20	39.62	1.58
8	32.22	27.58	4.64								
$\bar{x}$	25.99	25.94	0.05		34.55	35.69	-1.14		37.22 ^b	35.82	1.40
SEM	+3.18	+3.39	+0.99		+4.65	+6.95	+2.46		+2.96	+2.24	+1.20

b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; p < 0.05)

Threonin (μMol/l Plasma)

15 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD
1	111.01	114.64	- 3.63
2	96.57	95.21	1.36
3	104.73	115.36	-10.63
4	90.30	91.66	- 1.36
5	97.52	86.78	10.74
6	115.38	115.77	- 0.39
7	114.07	113.03	1.04
8	101.60	98.60	3.00

$\bar{x}$ 103.90 103.88 0.02
 SEM $\pm$ 3.19 $\pm$ 4.26 $\pm$ 2.14

a = Signifikanter Unterschied
 b = Signifikanter Unterschied
 c = Signifikanter Unterschied

60 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD
9	74.66	75.90	- 1.24
10	64.28	70.49	- 6.21
11	69.59	74.94	- 5.35
12	60.36	57.37	2.99
13	63.81	55.65	8.16

66.54^a 66.86 -0.32
 $\pm$ 2.50 $\pm$ 4.34 $\pm$ 2.43

15 Std. : 60 Std. (nicht verbundener t-Test; p < 0.05)
 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; p < 0.05)
 60 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; p < 0.05)

120 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD
14	72.71	67.23	5.48
15	79.14	90.14	-11.00
16	73.54	68.58	4.96
17	99.64	90.66	8.98
18	74.50	71.68	2.82
19	83.67	86.89	- 3.22
20	104.02	104.01	0.01

83.89^{bc} 82.74 1.15
 $\pm$ 4.88 $\pm$ 5.20 $\pm$ 2.48

Serin (nMol/l Plasma)

15 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD
1	164.05	159.38	4.67
2	123.08	119.02	4.06
3	128.15	133.92	- 5.77
4	112.64	111.37	1.27
5	145.93	129.23	16.70
6	121.54	126.91	- 5.23
7	164.08	160.64	3.44
8	130.91	124.09	6.82
$\bar{x}$	136.30	133.05	3.25
SEM	± 6.92	± 6.34	± 2.51

60 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD
9	135.22	136.84	- 1.62
10	127.37	134.11	- 6.74
11	129.18	136.82	- 7.64
12	101.01	99.18	1.83
13	106.07	99.26	6.81
$\bar{x}$	119.77	121.24	-1.47
SEM	± 6.80	± 9.00	± 2.70

120 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD
14	113.62	107.82	5.80
15	101.43	122.03	-20.60
16	136.94	149.59	-12.65
17	161.13	156.23	4.90
18	123.46	119.76	3.70
19	136.80	143.02	- 6.22
20	126.10	125.33	0.77
$\bar{x}$	128.50	131.97	-3.47
SEM	± 7.20	± 6.72	± 3.84

L - Asparagin und Glutamin ($\mu\text{Mol/l}$ Plasma)

15 Std. Fasten				60 Std. Fasten				120 Std. Fasten			
Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	403.46	458.54	-55.08	9	424.53	507.36	-82.83	14			
2	791.00	855.06	-64.06	10				15	589.89	645.29	-55.40
3	687.48	763.67	-76.19	11	705.24	761.66	-56.42	16	493.92	545.72	-51.80
4				12	597.64	597.78	-0.14	17	466.25	461.00	5.25
5	775.02	736.78	38.24	13	757.19	721.33	35.86	18	646.05	648.30	-2.25
6	788.71	792.98	-4.27					19	595.43	622.35	-26.92
7	735.08	774.17	-39.09					20	752.90	799.98	-47.08
8	725.21	772.20	-46.99								
$\bar{x}$	700.85	736.20	-35.35 ^d		621.15	647.03	-25.88		590.74 ^b	620.44	-29.70 ^d
SEM	+51.57	+48.28	+14.97		+73.47	+58.16	+26.84		+42.52	+46.41	+10.69

b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)d = Signifikanter Unterschied arteriell: venös (verbundener t-Test; $p < 0.05$)

P r o l i n (uMol/l Plasma)

120 Std. Fasten

60 Std. Fasten

15 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	275.59	270.43	5.16	9	169.33	163.95	5.38	14	336.61	322.57	14.04
2	149.98	152.75	- 2.77	10	216.30	230.06	-13.76	15	249.90	258.97	- 9.07
3	148.94	166.50	-15.16	11	253.01	254.78	- 1.77	16	199.16	231.06	-31.90
4	199.31	200.26	- 0.95	12	213.03	231.99	-18.96	17	248.27	256.86	- 8.59
5	165.12	149.41	15.71	13	280.38	262.98	17.40	18	166.73	173.88	- 7.15
6	127.92	122.63	5.29					19	314.51	270.08	44.43
7	293.90	300.06	- 6.16					20	269.08	259.03	10.05
8	206.70	204.62	2.08								
$\bar{x}$	195.93	195.53	0.40		226.41	228.75	-2.34		254.89 ^{b,c}	253.20	1.69
SEM	+21.54	+21.92	+3.22		+18.92	+17.41	+6.54		+22.56	+16.88	+9.12

b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

c = Signifikanter Unterschied 60 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

Glutaminsäure (μMol/l Plasma)

15 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD
1			
2	202.50	200.94	1.56
3	197.15	212.86	-16.29
4	127.45	127.48	- 0.03
5	160.94	149.69	11.25
6	134.64	146.19	-11.55
7	199.25	185.06	14.19
8	213.04	203.46	9.58

$\bar{x}$ 176.42 175.10 1.32
 SEM $\pm$ 13.23 $\pm$ 12.67 $\pm$ 4.39

60 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD
9	316.16	299.96	16.20
10			
11	155.02	160.12	- 5.10
12	238.30	234.36	3.44
13	117.34	104.33	13.01

206.70 199.69 7.01
 $\pm$ 44.38 $\pm$ 42.73 $\pm$ 4.82

120 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD
14			
15	158.70	163.84	- 5.14
16	200.61	202.11	- 1.50
17	240.90	229.49	11.41
18	221.21	118.82	2.39
19	165.78	166.53	- 0.75
20	164.39	167.52	- 3.13

175.26 174.71 0.55
 $\pm$ 16.68 $\pm$ 15.39 $\pm$ 2.40

C i t r u l l i n (μMol/l Plasma)

15 Std. Fasten				60 Std. Fasten				120 Std. Fasten			
Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	31.44	34.94	-3.50	9	23.59	26.02	-2.43	14	18.54	15.91	2.63
2	35.00	35.66	-0.66	10	30.92	31.55	-0.63	15	22.08	22.49	-0.41
3	23.75	25.86	-2.11	11	23.05	24.41	-1.36	16	14.04	15.08	-1.04
4	28.07	27.44	0.63	12	22.14	20.10	2.04	17	20.07	20.18	-0.11
5	22.47	20.44	2.03	13	23.94	23.63	0.31	18	19.34	21.05	-1.71
6	23.24	21.34	1.90					19	18.49	18.01	0.48
7	32.14	33.58	-1.44					20	30.64	31.98	-1.34
8	33.08	32.75	0.33								
$\bar{x}$	28.64	29.00	-0.36		24.72	25.14	-0.41		20.45 ^b	20.67	-0.21
SEM	+1.75	+2.15	+0.68		+1.57	+1.87	+0.76		+1.93	+2.14	+0.55

b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

G l y c i n (μMol/l Plasma)

15 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD
1	184.30	204.95	-20.65
2	200.51	209.50	- 9.01
3	216.89	231.44	-14.55
4	167.10	166.50	0.60
5	214.98	198.88	16.10
6	235.14	239.21	- 4.07
7	240.79	241.48	- 0.69
8	223.20	220.34	2.86

$\bar{x}$ 210.36 214.03 -3.67
 SEM $\pm$ 8.88 $\pm$ 8.78 $\pm$ 4.00

60 Std. Fasten

Pat. Nr. A V AVD

9	194.57	208.50	-13.93
10	159.77	179.09	-19.32
11	177.16	185.95	- 8.79
12	137.56	140.69	- 3.13
13	143.18	128.39	14.79

162.44^a 168.52 -6.07
 $\pm$ 10.60 $\pm$ 14.83 $\pm$ 5.86

120 Std. Fasten

Pat. Nr. A V AVD

14	161.18	156.17	5.01
15	187.34	200.25	-12.91
16	200.03	220.64	-20.61
17	232.15	218.41	13.74
18	170.44	168.49	- 1.95
19	206.93	215.86	- 8.93
20	246.84	268.94	-22.10

200.70^c 206.96 -6.26
 $\pm$ 11.76 $\pm$ 14.08 $\pm$ 5.04

a = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 60 Std. (nicht verbundener t-Test; p < 0.05)
 c = Signifikanter Unterschied 60 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; p < 0.05)

A l a n i n (uMol/l Plasma)

15 Std. Fasten 60 Std. Fasten 120 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	210.62	230.29	-19.67	9	211.46	255.79	-44.33	14	143.86	144.20	- 0.34
2	211.39	212.25	0.86	10	155.74	173.31	-17.57	15	146.22	169.87	-23.65
3	221.81	237.22	-15.41	11	180.20	196.74	-16.54	16	165.05	183.91	-18.86
4	222.52	225.22	- 2.70	12	147.39	155.78	- 8.39	17	249.02	245.88	3.14
5	249.61	238.71	10.90	13	162.16	151.31	10.85	18	246.86	233.11	10.75
6	176.44	183.68	- 7.24					19	194.80	216.33	-21.53
7	243.57	253.38	- 9.82					20	199.57	216.25	-16.68
8	234.97	234.34	0.63								
$\bar{x}$	221.37	226.88	-5.51		171.46 ^a	186.58	-15.12		191.77	201.36	-9.59
SEM	+8.14	+7.44	+3.46		+12.16	+19.06	+8.88		+16.32	+13.84	+5.20

a = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 60 Std. (nicht verwendener t-Test; $p < 0.05$)

A B U (nMol/l Plasma)

15 Std. Fasten				60 Std. Fasten				120 Std. Fasten			
Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	20.31	19.62	0.69	9	57.31	52.86	4.45	14	45.92	40.32	5.60
2	24.46	23.79	0.67	10	51.84	52.18	-0.34	15	58.75	62.22	-3.47
3	18.42	20.50	-2.08	11	64.27	62.95	1.32	16	59.24	60.10	-0.86
4	21.13	23.02	-1.89	12	50.16	48.82	1.34	17	80.76	80.04	0.72
5	23.23	22.31	0.92	13	62.71	55.66	7.05	18	51.74	49.37	2.37
6	16.19	15.69	0.50					19	61.59	62.79	-1.20
7	24.92	23.93	0.99					20	69.78	70.83	-1.05
8	24.85	21.84	3.01								
$\bar{x}$	21.69	21.34	0.35		57.26 ^a	54.50	2.76		61.10 ^b	60.81	0.29
SEM	+1.14	+0.96	+0.58		+2.82	+2.38	+1.18		+4.32	+4.96	+1.12

a = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 60 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

Valin (μMol/l Plasma)

XIII

15 Std. Pasten				60 Std. Pasten				120 Std. Pasten			
Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	193.28	190.90	2.38	9	328.06	343.41	-15.35	14	285.46	255.62	29.84
2	191.22	190.10	1.12	10	357.39	351.53	5.86	15	311.22	319.35	- 8.13
3	201.01	206.84	- 5.83	11	377.58	374.80	2.78	16	380.74	392.16	-11.42
4	153.40	155.88	- 2.48	12				17	373.02	331.00	42.02
5	183.68	166.88	16.80	13	413.41	381.44	31.97	18	383.66	356.68	26.98
6	163.73	160.56	3.17					19	403.65	391.15	12.50
7	219.02	219.65	- 0.63					20	377.94	379.72	- 1.78
8	224.88	217.66	7.22								
$\bar{x}$	191.27	188.55	2.72		369.11 ^a	362.79	6.32		359.38 ^b	346.52	12.86
SEM	+8.71	+8.94	+2.44		+17.92	+9.10	+9.74		+16.42	+18.59	+7.84

a = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 60 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

I s o l e u c i n (μMol/l Plasma)

15 Std. Fasten				60 Std. Fasten				120 Std. Fasten			
Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	63.86	66.81	- 2.95	9	110.74	129.28	-18.54	14	92.90	83.32	9.58
2	61.73	60.92	0.81	10	127.99	133.54	- 5.55	15	118.12	115.78	2.24
3	58.00	61.32	- 3.32	11	121.32	115.94	5.38	16	125.62	132.54	- 6.92
4	46.51	45.56	0.95	12				17	155.10	143.26	11.84
5	55.18	49.31	5.87	13	141.65	128.64	13.01	18	144.49	139.84	4.65
6	52.74	54.28	- 1.54					19	152.61	149.98	3.03
7	61.64	62.32	- 0.68					20	124.80	124.58	0.22
8	69.08	62.83	6.25								
$\bar{x}$	58.59	57.90	0.69		125.42 ^a	126.85	-1.43		130.51 ^b	127.04	3.47
SEM	+2.50	+2.62	+1.30		+6.46	+3.79	+6.86		+8.33	+8.49	+2.34

a = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 60 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

L e u c i n (μMol/l Plasma)

15 Std. Fasten

60 Std. Fasten

120 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	125.01	148.13	-23.12	9	210.10	228.37	-18.27	14	192.23	186.79	5.44
2	116.22	111.82	4.40	10	267.30	266.59	0.71	15	219.25	222.50	- 3.25
3	114.62	116.54	- 1.92	11	267.83	263.30	4.53	16	265.62	262.19	3.43
4	92.42	90.68	1.74	12				17	335.52	310.54	24.98
5	104.50	95.19	9.31	13	268.68	246.14	22.54	18	281.76	262.35	19.41
6	85.22	87.49	- 2.27					19	289.19	282.22	6.97
7	119.30	122.60	- 3.30					20	243.11	236.29	6.82
8	132.84	130.13	2.71								
$\bar{x}$	111.26	112.82	-1.56		253.47 ^a	251.10	2.37		260.95 ^b	251.84	9.11
SEM	+5.72	+7.44	+3.41		+14.46	+8.80	+8.36		+19.59	+15.37	+3.67

a = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 60 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

Tyrosin (uMol/l Plasma)

15 Std. Fasten				60 Std. Fasten				120 Std. Fasten			
Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	62.63	70.03	-7.40	9	36.64	42.99	-6.35	14	37.93	37.34	0.59
2	35.40	35.91	-0.51	10	40.72	40.87	-0.15	15	40.53	44.14	-3.61
3	47.02	49.36	-2.34	11	50.72	51.82	-1.10	16	45.00	47.39	-2.39
4	40.99	42.02	-1.03	12	31.78	32.23	-0.46	17	58.37	55.14	3.23
5	43.96	40.86	3.10	13	43.58	39.94	3.64	18	50.87	50.40	0.47
6	30.51	30.40	0.11					19	49.13	48.39	0.74
7	46.95	47.39	-0.44					20	48.50	53.37	-4.87
8	57.62	56.78	0.84								
$\bar{x}$	45.63	46.59	-0.95		40.68	41.57	-0.88		47.18	48.02	-0.83
SEM	+3.76	+4.12	+1.07		+3.20	+3.14	+1.59		+2.58	+2.26	+1.08

Phenylalanin ($\mu\text{Mol/l Plasma}$)

15 Std. Fasten 60 Std. Fasten 120 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	68.19	78.34	-10.15	9	69.88	76.53	-6.65	14	59.70	57.69	2.01
2	41.10	40.78	0.32	10	66.08	74.26	-8.18	15	57.18	62.60	-5.42
3	50.73	53.17	-2.44	11	61.57	64.22	-2.65	16	66.07	69.25	-3.17
4	41.27	39.91	1.36	12	47.93	49.42	-1.49	17	79.42	79.34	0.08
5	49.37	45.54	3.82	13	52.50	48.35	4.15	18	61.25	61.29	-0.04
6	35.70	39.51	-3.81					19	63.90	65.45	-1.55
7	61.54	59.60	1.94					20	64.98	72.05	-7.07
8	58.70	56.14	2.56								
$\bar{x}$	50.82	51.62	-0.80		59.59	62.55	-2.96		64.64 ^b	66.81	-2.17
SEM	+4.00	+4.70	+1.60		+4.11	+5.95	+2.16		+2.73	+1.97	+1.22

b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

O r n i t h i n ($\mu\text{Mol/l}$ Plasma)

15 Std. Fasten

60 Std. Fasten

120 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	91.81	99.64	- 7.83	9	40.36	44.86	- 4.50	14	40.27	37.16	3.11
2	87.86	86.62	1.24	10	53.10	65.30	- 12.20	15	37.38	42.58	- 5.20
3	59.76	62.15	- 2.39	11	43.50	50.76	- 7.26	16	45.31	42.25	3.06
4	73.23	68.80	4.43	12	32.46	30.07	2.39	17	62.55	65.63	- 3.08
5	62.37	57.82	4.55	13	52.11	49.18	2.93	18	45.72	41.95	3.77
6	50.64	56.21	- 5.57					19	46.65	47.17	- 0.52
7	71.84	70.50	1.34					20	43.38	42.46	0.92
8	63.11	59.67	3.44								
$\bar{x}$	70.07	70.18	-0.10		44.30 ^a	48.03	-3.73		45.89 ^b	45.60	0.29
SEM	+4.98	+5.45	+1.66		+3.84	+5.65	+2.88		+3.04	+3.51	+1.29

a = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 60 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)

A m m o n i a k (μMol/l Plasma)

XIX

120 Std. Fasten

60 Std. Fasten

15 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	242.09	243.41	- 1.32	9				14	279.94	260.90	19.04
2	163.20	158.58	4.62	10	227.49	291.04	-63.55	15	164.84	184.77	-19.93
3	166.49	184.07	-17.58	11	217.33	206.17	11.16	16	274.18	236.63	37.55
4	121.56	133.89	-12.33	12	210.40	196.94	13.46	17	226.27	224.94	1.33
5	162.92	158.64	4.28	13	137.16	131.64	5.52	18	143.78	144.46	- 0.68
6	140.14	142.34	- 2.20					19	174.50	156.96	17.54
7	203.57	215.30	-11.73					20	181.70	191.69	- 9.99
8	193.34	206.44	-13.10								
$\bar{x}$	174.16	180.33	-6.17		198.10	206.44	- 8.34		206.46	200.05	6.41
SEM	+13.41	+13.66	+3.02		+20.61	+32.71	+18.47		+20.51	+75.60	+7.38

Lysin (µMol/l Plasma)

15 Std. Fasten 60 Std. Fasten 120 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	149.03	161.09	-12.06	9	118.75	118.90	- 0.15	14	117.48	111.84	5.64
2	135.58	132.49	3.09	10	108.46	114.32	- 5.86	15	100.48	108.07	- 7.59
3	146.98	158.60	-11.62	11	122.62	128.97	- 6.35	16	132.88	145.00	-12.12
4	120.47	120.01	0.46	12	122.90	115.42	7.48	17	187.95	172.83	15.12
5	138.11	126.30	11.81	13	125.54	110.67	14.87	18	120.95	115.12	5.83
6	133.79	134.18	- 0.39					19	152.48	151.90	0.58
7	153.28	151.19	2.09					20	151.87	143.92	7.95
8	171.01	166.22	4.79								
$\bar{x}$	143.53	143.76	-0.23		119.65 ^a	117.66	1.99		137.72	135.52	2.20
SEM	± 5.36	± 6.22	± 2.86		± 3.00	± 3.12	± 4.07		± 10.95	± 9.19	± 3.54

a = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 60 Std. (nicht verbundener t-Test; p < 0.05)

H i s t o r y (μMol/l Plasma)

120 Std. Fasten

60 Std. Fasten

15 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	90.67	97.66	-6.98	9	72.91	75.46	-2.55	14	73.81	69.97	3.84
2	69.14	71.14	-2.00	10	85.40	93.98	-8.58	15	67.10	74.44	-7.34
3	71.18	74.34	-3.15	11	82.86	84.88	-2.02	16	72.66	82.46	-9.80
4	68.52	68.68	-0.16	12	66.12	67.29	-1.17	17	94.02	85.27	8.75
5	60.15	56.38	3.77	13	80.56	74.34	6.22	18	72.59	75.17	-2.58
6	48.25	55.55	-7.30					19	84.16	79.21	4.95
7	83.90	85.64	-1.74					20			
8	78.10	74.00	4.10								
$\bar{x}$	71.24	72.92	-1.68		77.56	79.18	-1.61		77.38	77.75	-0.35
SEM	+4.72	+4.95	+1.50		+3.78	+4.64	+2.36		+4.02	+2.30	+3.00

A n s e r i n (nMol/l Plasma)

15 Std. Fasten 60 Std. Fasten 120 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	155.95	159.31	- 3.36	9	143.83	142.67	1.16	14	68.38	51.15	17.23
2	161.12	162.04	- 0.92	10	106.18	113.98	- 7.80	15	58.66	56.59	2.07
3	40.20	49.49	- 9.29	11	102.64	110.04	- 7.40	16	59.30	57.63	1.67
4	44.15	44.29	- 0.14	12	65.46	55.15	10.31	17	152.18	142.65	9.53
5	68.25	60.15	8.10	13	77.05	69.13	7.92	18	57.91	54.17	3.74
6	109.20	111.35	- 2.15					19	71.82	87.60	-15.78
7	109.22	113.17	- 3.95					20	153.25	151.38	1.87
8	68.10	75.78	- 7.68								
$\bar{x}$	94.52	96.94	-2.42		99.03	98.19	0.83		88.78	85.88	2.90
SEM	+16.64	+16.59	+1.87		+13.56	+15.91	+3.75		+16.62	+16.46	+3.78

T r y p t o p h a n (μMol/l Plasma)

15 Std. Fasten				60 Std. Fasten				120 Std. Fasten			
Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	69.71	73.60	-3.89	9	47.50	52.89	-5.39	14	48.00	49.48	8.52
2	65.46	64.86	0.60	10	42.10	45.11	-3.01	15	41.86	44.60	-2.74
3	63.02	61.98	1.04	11	49.54	56.27	-6.73	16	40.49	41.48	-0.99
4	63.81	64.82	-1.01	12	54.26	56.37	-2.11	17	49.08	56.51	-7.43
5	61.86	53.42	8.44	13	54.62	61.86	-7.24	18	45.56	40.83	4.73
6	43.70	39.00	4.70					19	46.26	43.09	3.17
7	60.96	63.38	-2.42					20	48.94	42.58	6.36
8	71.86	67.58	4.28								
$\bar{x}$	62.54	61.08	1.46		49.76 ^a	54.50	-4.74 ^d		45.74 ^b	44.08	1.66
SEM	+3.00	+3.73	+1.45		+2.19	+2.75	+1.01		+1.28	+2.16	+2.13

a = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 60 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)b = Signifikanter Unterschied 15 Std. : 120 Std. (nicht verbundener t-Test; $p < 0.05$)d = Signifikanter Unterschied arteriell: venös (verbundener t-Test; $p < 0.05$)

A r g i n i n (μMol/l Plasma)

15 Std. Fasten

60 Std. Fasten

120 Std. Fasten

Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD	Pat. Nr.	A	V	AVD
1	182.31	203.36	-21.05	9	127.02	133.65	- 6.63	14	165.96	167.27	- 1.31
2	104.54	107.16	- 2.62	10	175.23	189.37	-14.14	15	133.25	157.40	-24.15
3	100.97	108.17	- 7.20	11	164.17	158.46	5.71	16	181.72	209.98	-28.46
4	112.91	116.86	- 3.95	12	146.87	147.26	- 0.39	17			
5	128.70	119.56	9.14	13	138.98	128.26	10.62	18	129.30	124.98	4.32
6	88.70	83.34	5.36					19	186.96	184.70	2.26
7	175.81	173.56	2.25					20	175.60	194.89	-19.29
8	173.27	163.30	9.97								
$\bar{x}$	133.40	134.41	-1.01		150.45	151.40	-0.95		162.13	173.23	-11.10
SEM	+13.43	+14.45	+3.60		+8.65	+10.86	+4.40		+10.18	+12.35	+5.92

Herrn Professor Dr. H. Mehnert danke ich sehr herzlich dafür, daß er mir die Möglichkeit gegeben hat, an seiner Klinik zu dissertieren.

Herrn Privatdozenten Dr. G. Dietze danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, seine stetige freundliche Unterstützung und sein Interesse am Fortgang der Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Privatdozenten Dr. H. Kolb, der mir bei der Durchführung des experimentellen Teils der Dissertation beratend und wohlwollend zur Seite stand und der mir die notwendigen Laboreinrichtungen zur Verfügung stellte.

Herrn Dr. M. Wicklmayr danke ich für seine stets vorhandene Hilfsbereitschaft und seine Beratung während der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Bober sowie Herrn Tismer der Fa. Beckman, München, möchte ich für die sorgfältige Einführung in die Handhabung des Aminosäureanalysators herzlich danken.

Lebenslauf

Angaben zur Person : Name : Peter Janetschek
geb. : 16.08.1952 in München
Konfession : röm.-katholisch
Eltern : Fritz Janetschek, selbständiger Kaufmann, und
Dr. Ruth Janetschek,
geb. Zawar, Ärztin

Schulbildung : 4 Jahre Grundschule in München
9 Jahre humanistisches Gymnasium in
München; Abitur am 19.06.1971

Studium : Immatrikulation im Wintersemester 1971
an der Humanmedizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Prüfungen : 12.10.1972 naturwissenschaftliche Vorprüfung
17.10.1973 ärztliche Vorprüfung
19.09.1974 erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
21.09.1976 zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
19.10.1977 dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

